

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-30084

(P2002-30084A)

(43) 公開日 平成14年1月29日 (2002.1.29)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テームト <sup>*</sup> (参考)
C 0 7 D 453/02		C 0 7 D 453/02	4 C 0 6 4
A 6 1 K 31/439		A 6 1 K 31/439	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/18		A 6 1 P 25/18	
25/28		25/28	
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
審査請求 未請求 請求項の数11 O L (全 15 頁)			

(21) 出願番号 特願2000-217709(P2000-217709)

(22) 出願日 平成12年7月18日 (2000.7.18)

(71) 出願人 000006725

三菱ウェルファーマ株式会社

大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号

(72) 発明者 藤尾 雅和

埼玉県入間市小谷田三丁目7番25号 ウェ

ルファイド株式会社創薬研究所内

(72) 発明者 橋本 謙二

埼玉県入間市小谷田三丁目7番25号 ウェ

ルファイド株式会社創薬研究所内

(72) 発明者 片山 二郎

埼玉県入間市小谷田三丁目7番25号 ウェ

ルファイド株式会社創薬研究所内

最終頁に続く

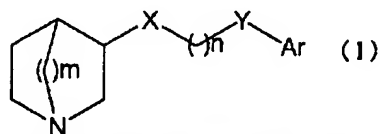
(54) 【発明の名称】 1-アザビシクロアルカン化合物およびその医薬用途

(57) 【要約】

【課題】  $\alpha 7$  ニコチン受容体作動作用もしくは  $\alpha 7$  ニコチン受容体部分作動作用を有し、アルツハイマー病、認知機能障害、注意欠陥多動性障害、不安、うつ病、精神分裂病、てんかん、痛み、トゥレット症候群、パーキンソン氏病、ハンチントン病などの治療薬または予防薬として有用な新規化合物を提供すること。

【解決手段】 一般式 (I)

【化1】



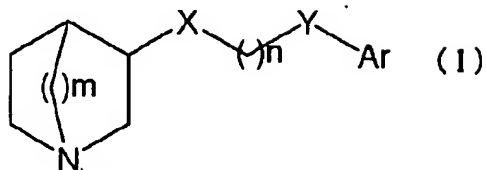
(式中、各記号の定義は明細書に記載の通りである。)  
により表される 1-アザビシクロアルカン化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 一般式(1)

## 【化1】



(式中、Xは存在しないか、またはO、SまたはNHを示す。YはCH<sub>2</sub>またはC=Oを示す。mは1または2を示す。nは0または1～3の整数を示す。Arは置換基を有していてもよい二環式芳香族複素環、または置換基を有していてもよいナフチル基を示す。)により表される1-アザビシクロアルカン化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

【請求項2】 二環式芳香族複素環がベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンゾチアゾールまたはベンゾイミダゾールである請求項1記載の1-アザビシクロアルカン化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

【請求項3】 以下の化合物から選ばれる請求項1記載の1-アザビシクロアルカン化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

(1) 3-((ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)メトキシ)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン

(2) (R)-3-((ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)メトキシ)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン

(3) (S)-3-((ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)メトキシ)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン

(4) 3-((ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)メトキシ)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン

(5) 3-((2-ナフチル)メトキシ)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン

(6) 3-((1-ナフチル)メトキシ)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン

(7) 3-(2-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)エチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン

(8) (+)-3-(2-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)エチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン

(9) (-)-3-(2-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)エチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン

(10) 3-(2-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-オキシエチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン

(11) (+)-3-(2-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-オキシエチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン

(12) (-)-3-(2-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-オキシエチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン

(13) 3-(2-(ベンゾチアゾール-2-イル)-2-オキシエチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン

(14) 3-(2-(1-メチルベンゾイミダゾール-2-イル)-2-オキシエチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン

(15) 3-(2-(ベンゾ[b]フラン-2-イル)-2-オキシエチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン

(16) 3-((ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)メチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン

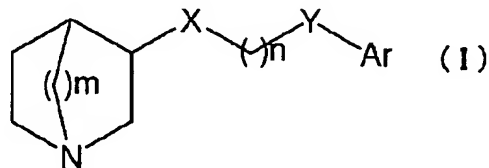
(17) 3-((ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)カルボニル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン

(18) 3-(3-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロピル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン

(19) 3-(3-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-3-オキシプロピル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン

## 【請求項4】 一般式(1)

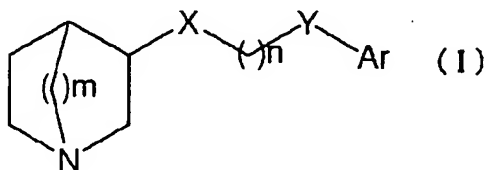
## 【化2】



(式中、Xは存在しないか、またはO、SまたはNHを示す。YはCH<sub>2</sub>またはC=Oを示す。mは1または2を示す。nは0または1～3の整数を示す。Arは置換基を有していてもよい二環式芳香族複素環、または置換基を有していてもよいナフチル基を示す。)により表される1-アザビシクロアルカン化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩からなるα7ニコチン受容体のリガンド。

## 【請求項5】 一般式(1)

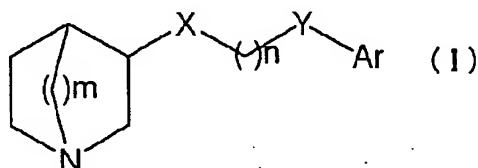
## 【化3】



(式中、Xは存在しないか、またはO、SまたはNHを示す。YはCH<sub>2</sub>またはC=Oを示す。mは1または2を示す。nは0または1～3の整数を示す。Arは置換基を有していてもよい二環式芳香族複素環、または置換基を有していてもよいナフチル基を示す。)により表される1-アザビシクロアルカン化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩からなるα7ニコチン受容体作動薬またはα7ニコチン受容体部分作動薬。

【請求項6】 一般式(I)

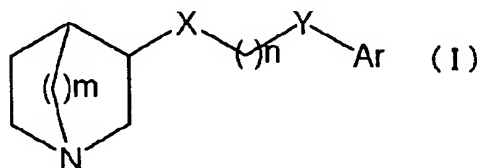
【化4】



(式中、Xは存在しないか、またはO、SまたはNHを示す。YはCH<sub>2</sub>またはC=Oを示す。mは1または2を示す。nは0または1～3の整数を示す。Arは置換基を有していてもよい二環式芳香族複素環、または置換基を有していてもよいナフチル基を示す。)により表される1-アザビシクロアルカン化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩からなる認知障害改善薬。

【請求項7】 一般式(I)

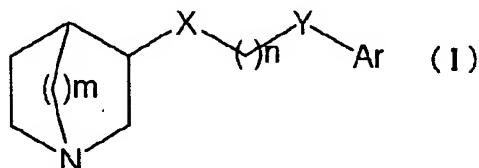
【化5】



(式中、Xは存在しないか、またはO、SまたはNHを示す。YはCH<sub>2</sub>またはC=Oを示す。mは1または2を示す。nは0または1～3の整数を示す。Arは置換基を有していてもよい二環式芳香族複素環、または置換基を有していてもよいナフチル基を示す。)により表される1-アザビシクロアルカン化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩からなる抗痴呆薬。

【請求項8】 一般式(I)

【化6】

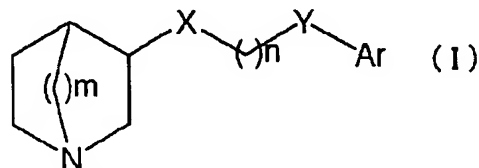


(式中、Xは存在しないか、またはO、SまたはNHを示す。YはCH<sub>2</sub>またはC=Oを示す。mは1または2を示す。nは0または1～3の整数を示す。Arは置換

基を有していてもよい二環式芳香族複素環、または置換基を有していてもよいナフチル基を示す。)により表される1-アザビシクロアルカン化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩からなる精神分裂病治療薬。

【請求項9】 一般式(I)

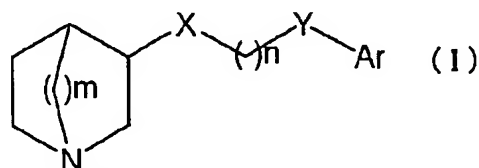
【化7】



(式中、Xは存在しないか、またはO、SまたはNHを示す。YはCH<sub>2</sub>またはC=Oを示す。mは1または2を示す。nは0または1～3の整数を示す。Arは置換基を有していてもよい二環式芳香族複素環、または置換基を有していてもよいナフチル基を示す。)により表される1-アザビシクロアルカン化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩からなる精神分裂病の陰性症状改善薬。

【請求項10】 一般式(I)

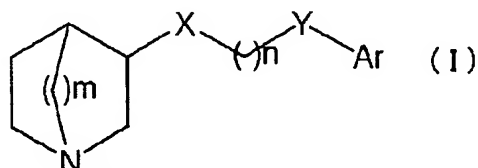
【化8】



(式中、Xは存在しないか、またはO、SまたはNHを示す。YはCH<sub>2</sub>またはC=Oを示す。mは1または2を示す。nは0または1～3の整数を示す。Arは置換基を有していてもよい二環式芳香族複素環、または置換基を有していてもよいナフチル基を示す。)により表される1-アザビシクロアルカン化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩からなる注意欠陥多動性障害治療薬。

【請求項11】 一般式(I)

【化9】



(式中、Xは存在しないか、またはO、SまたはNHを示す。YはCH<sub>2</sub>またはC=Oを示す。mは1または2を示す。nは0または1～3の整数を示す。Arは置換基を有していてもよい二環式芳香族複素環、または置換基を有していてもよいナフチル基を示す。)により表さ

れる1-アザビシクロアルカン化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩からなるアルツハイマー病治療薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、中枢神経系の疾患に有用な医薬を提供するための新規1-アザビシクロアルカン化合物に関する。

【0002】

【従来の技術】ニコチン受容体は、数多くのサブタイプが存在することが知られており、現在までに、少なくとも11個のサブタイプ( $\alpha 2-9$ および $\beta 2-4$ )が同定されている(総説:Trends in Pharmacological Sciences, 12:34-40, 1991; Progress in Neurobiology, 53:199-237, 1997)。ニコチン受容体は、これらのサブタイプの5量体として存在し、イオンチャンネルを形成し、カルシウムイオン等を細胞内に取り入れることが知られている。脳内には、主に2種類のサブタイプ( $\alpha 4\beta 2$ と $\alpha 7$ )が存在することが知られているが、 $\alpha 4\beta 2$ ニコチン受容体は、 $\alpha 4$ サブユニットおよび $\beta 2$ サブユニットのヘテロオリゴマーとして、 $\alpha 7$ ニコチン受容体は、 $\alpha 7$ サブユニットのホモオリゴマーとして形成されている。また、これらのサブタイプ( $\alpha 4\beta 2$ ニコチン受容体および $\alpha 7$ ニコチン受容体)は、脳内の幅広い部位(大脳皮質、海馬など)に分布している。中枢神経系におけるニコチン受容体( $\alpha 4\beta 2$ ニコチン受容体および $\alpha 7$ ニコチン受容体)は、神経の発生・分化、学習および記憶の形成、報酬といった種々の生理的機能に関与していることが知られている(総説:Brain Research Reviews, 26:198-216, 1998; Trends in Neurosciences, 22:555-561, 1999; Molecular Neurobiology, 20:1-16, 1999)。前シナプスに存在するニコチン受容体は、いろいろな神経伝達物質(アセチルコリン、ドーパミン、グルタミン酸など)の放出において重要な役割を果たしていることが知られている(総説:Trends in Pharmacological Sciences, 20:92-98, 1997; Annual Reviews of Neuroscience 22:443-485, 1999; Molecular Neurobiology, 20:1-16, 1999)。また、後シナプスに存在するニコチン受容体は、コリン系神経伝達において重要な役割を果たしていることが知られている(総説:Trends in Pharmacological Sciences, 22:555-561, 1999; Molecular Neurobiology, 20:1-16, 1999)。

【0003】一方、アセチルコリン系は中枢神経系の主要な神経伝達物質の一つであり、大脳皮質や海馬の神経活動の調節に重要な役割を果たしていることが知られており、各種の中枢性疾患の病態に関与している可能性が指摘されている。例えば、アルツハイマー病患者の剖検脳の大脳皮質や海馬では、アセチルコリン系の中でもニコチン受容体( $\alpha 4\beta 2$ ニコチン受容体および $\alpha 7$ ニコチン受容体)の受容体の減少が報告されている(Journa

l of Neurochemistry, 46:288-293, 1986; Alzheimer's Disease Reviews, 3:20-27, 1998; Alzheimer's Disease Reviews, 3:28-34, 1998)。さらに、アルツハイマー病患者のリンパ球における $\alpha 7$ ニコチン受容体のmRNAの量が、正常者のリンパ球の $\alpha 7$ ニコチン受容体のmRNAの量と比較して有意に増加していることが報告されている(Alzheimer's Research, 3:29-36, 1997)。また、アルツハイマー病患者の海馬における $\alpha 7$ ニコチン受容体のmRNAの量が、正常者の海馬の $\alpha 7$ ニコチン受容体のmRNAの量と比較して有意に増加していることが報告されている(Molecular Brain Research, 66:94-103, 1999)。この報告において、他のサブタイプ( $\alpha 3$ および $\alpha 4$ )のmRNAの量は、正常者の脳とアルツハイマー病の患者脳の間には、差は認められなかったことより、 $\alpha 7$ ニコチン受容体がアルツハイマー病の病態において重要な役割を果たしていることが示唆される。ラット大脳皮質の初代培養系を用いた試験において、アミロイド $\beta$ ペプチドによる神経毒性をニコチンが $\alpha 7$ ニコチン受容体を介して神経保護作用を示すことが報告されている(Annals of Neurology, 42:159-163, 1997)。アミロイド $\beta$ ペプチドによる神経毒性の機序の一つとして、ラジカル反応による酸化ストレス説があり、ニコチン受容体の刺激が、細胞内の酸化ストレスを調節している可能性が示唆されている。したがって、 $\alpha 7$ ニコチン受容体がアルツハイマー病の病因、あるいは治療薬としての作用部位に関わっている可能性が高いと考えられる。

【0004】他方、精神分裂病患者と $\alpha 7$ ニコチン受容体との関連が注目されている(総説:Harvard Reviews of Psychiatry, 2:179-192, 1994; Schizophrenia Bulletin, 22:431-445, 1996; Schizophrenia Bulletin, 24:189-202, 1998; Trends in Neurosciences, 22:555-561, 1999)。また精神分裂病患者の剖検脳(海馬や前頭皮質など)の $\alpha 7$ ニコチン受容体数が減少していることが報告されている(Schizophrenia Bulletin, 22:431-445, 1996; Schizophrenia Bulletin, 24:189-202, 1998; NeuroReport, 10:1779-1782, 1999)。また、精神分裂病患者で観察されるsensory gatingの異常が、ニコチンの投与によって改善すること、さらにこの現象に $\alpha 7$ ニコチン受容体に関与していることが報告されている。したがって、 $\alpha 7$ ニコチン受容体が精神分裂病の病因に関わっている可能性が高いと考えられる。ところで、精神分裂病の病態のメカニズムは、現在のところ明らかではないが、興奮性アミノ酸の一つであるグルタミン酸の神経伝達系が低下している仮説が幅広く提唱されている(総説:Harvard Reviews of Psychiatry, 3:241-253, 1996; American Journal of Psychiatry, 148:1301-1308, 1991; Archives of General Psychiatry, 52:998-1007, 1995)。 $\alpha 7$ ニコチン受容体の作動薬は、前シナプスからのグルタミン酸を放出することにより、低下し

ているグルタミン酸の神経伝達系を活性化し、精神分裂病患者で見られる症状（陽性症状、陰性症状、認知機能障害など）を改善すると思われる。このように、 $\alpha 7$ ニコチン受容体が精神分裂病の治療薬の作用部位に関わっている可能性が高いと考えられる。

【0005】さらに、喫煙の依存に関与していると考えられている報酬系にも、 $\alpha 7$ ニコチン受容体が存在していることより、 $\alpha 7$ ニコチン受容体の作動薬は喫煙の抑制にも関与する可能性がある（Trends in Neurosciences, 22:555-561, 1999; NeuroReport, 10:697-702, 1999; Neurosciences, 85:1005-1009, 1998）。これらのことより $\alpha 7$ ニコチン受容体作動薬または $\alpha 7$ ニコチン受容体部分作動薬は、アルツハイマー病、認知機能障害、注意欠陥多動性障害、不安、うつ病、精神分裂病、てんかん、痛み、トウレット症候群、パーキンソン氏病、ハンチントン病などの治療薬または予防薬として有用であり、 $\alpha 4 \beta 2$ ニコチン受容体作動薬である化合物と比較して利点を有していると考えられる。従って、 $\alpha 7$ ニコチン受容体に選択的な作動薬または部分作動薬が望ましい。また、本薬剤は神経保護作用を有しているため、コリン性神経伝達が異常をきたしている神経変性疾患の治療あるいは予防としても有用である。さらに、喫煙の抑制を促すのに使用できる。

【0006】先行する $\alpha 7$ ニコチン受容体部分作動薬としては3-[ (2, 4-ジメトシキ) ベンジリデン]アナバセイン（開発コードGTS-21: WO94/05288）、 $\alpha 7$ ニコチン受容体作動薬としてはスピロ[1-アザビシクロ[2. 2. 2]オクタン-3, 5'-オキサゾリジン-2'-オン]（開発コードAR-R 17779: WO96/06098）が知られているが、いずれも $\alpha 7$ 受容体への親和性が弱い、脳内移行性が低いなどの問題点を有することが知られている。また、WO97/30998号には、 $\alpha 7$ nAChR（ $\alpha 7$ ニコチンアセチルコリン受容体）のアゴニストであるカルバミン酸のアザビシクロエステル化合物が開示されているが、この化合物の受容体に対する親和性は強いものではない。さらに、本件化合物の構造類似として、ムスカリン様受容体に親和性を有する1-アザビシクロアルカン化合物（特開平4-226981号）、カルシウムチャンネル拮抗薬としてのアザビシクロ化合物（特表平7-503463号公報）、スクワレンシンセターゼ阻害剤としてのキヌクリジン誘導体（特表平8-500098号および特表平8-504803号）、3-(2-オキソ-2-フェニルエチル)キヌクリジンおよび3-(2-フェニルエチル)キヌクリジン（Khim. Geterotsikl. Soedin. 1983年, 第3巻, 381-385頁（Chemical Abstract, 100:22563w））などが知られている。しかしながら、これらはいずれも $\alpha 7$ ニコチン受容体作動薬を目的としたものではない。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明は強力な $\alpha 7$ ニコチン受容体作動作用もしくは $\alpha 7$ ニコチン受容体部分作動作用を有し、アルツハイマー病、認知機能障害、注意欠陥多動性障害、不安、うつ病、精神分裂病、てんかん、痛み、トウレット症候群、パーキンソン氏病、ハンチントン病などの治療薬または予防薬、コリン性神経伝達が異常をきたしている神経変性疾患の治療薬あるいは予防薬、さらには禁煙薬として有用な新規化合物を提供することにある。

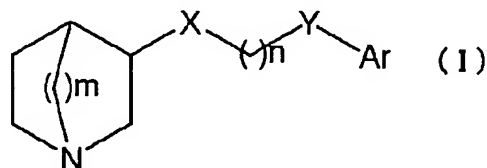
【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは鋭意検討を行った結果、下記一般式（1）により表される1-アザビシクロアルカン化合物、その光学活性体またはその医薬上許容しうる塩が、 $\alpha 7$ ニコチン受容体に対して選択的かつ強力な親和性を有すること、特に選択的かつ強力な $\alpha 7$ ニコチン受容体作動作用、あるいは $\alpha 7$ ニコチン受容体部分作動作用を有することを見出した。したがって、本発明化合物はアルツハイマー病、認知機能障害、注意欠陥多動性障害、不安、うつ病、精神分裂病、てんかん、痛み、トウレット症候群、パーキンソン氏病、ハンチントン病などの治療薬または予防薬、コリン性神経伝達が異常をきたしている神経変性疾患の治療薬あるいは予防薬、さらには禁煙薬として有用となりうる。本発明は以下の通りである。

1. 一般式（1）

【0009】

【化10】



【0010】（式中、Xは存在しないか、またはO、SまたはNHを示す。YはCH<sub>2</sub>またはC=Oを示す。mは1または2を示す。nは0または1～3の整数を示す。Arは置換基を有していてもよい二環式芳香族複素環、または置換基を有していてもよいナフチル基を示す。）により表される1-アザビシクロアルカン化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

2. 二環式芳香族複素環がベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンゾチアゾールまたはベンゾイミダゾールである前記1記載の1-アザビシクロアルカン化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

【0011】3. 以下の化合物から選ばれる前記1記載の1-アザビシクロアルカン化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩。

- (1) 3-( (ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) メトキシ) -1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン
- (2) (R) -3-( (ベンゾ [b] チオフェン-2-

イル) メトキシ) -1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン

(3) (S) -3- ( (ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) メトキシ) -1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン

(4) 3- ( (ベンゾ [b] チオフェン-3-イル) メトキシ) -1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン

(5) 3- ( (2-ナフチル) メトキシ) -1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン

(6) 3- ( (1-ナフチル) メトキシ) -1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン

(7) 3- (2- (ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) エチル) -1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン

(8) (+) -3- (2- (ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) エチル) -1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン

(9) (-) -3- (2- (ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) エチル) -1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン

(10) 3- (2- (ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) -2-オキシエチル) -1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン

(11) (+) -3- (2- (ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) -2-オキシエチル) -1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン

(12) (-) -3- (2- (ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) -2-オキシエチル) -1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン

(13) 3- (2- (ベンゾチアゾール-2-イル) -2-オキシエチル) -1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン

(14) 3- (2- (1-メチルベンゾイミダゾール-2-イル) -2-オキシエチル) -1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン

(15) 3- (2- (ベンゾ [b] フラン-2-イル) -2-オキシエチル) -1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン

(16) 3- ( (ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) メチル) -1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン

(17) 3- ( (ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) カルボニル) -1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン

(18) 3- (3- (ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) プロピル) -1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン

(19) 3- (3- (ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) -3-オキシプロピル) -1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン

【0012】 4. 一般式 (I) の1-アザビシクロア

ルカン化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩からなる $\alpha 7$ ニコチン受容体のリガンド。

5. 一般式 (I) の1-アザビシクロアルカン化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩からなる $\alpha 7$ ニコチン受容体作動薬または $\alpha 7$ ニコチン受容体部分作動薬。

6. 一般式 (I) の1-アザビシクロアルカン化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩からなる認知障害改善薬。

7. 一般式 (I) の1-アザビシクロアルカン化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩からなる抗痴呆薬。

8. 一般式 (I) の1-アザビシクロアルカン化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩からなる精神分裂病治療薬。

9. 一般式 (I) の1-アザビシクロアルカン化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩からなる精神分裂病の陰性症状改善薬。

10. 一般式 (I) の1-アザビシクロアルカン化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩からなる注意欠陥多動性障害治療薬。

11. 一般式 (I) の1-アザビシクロアルカン化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩からなるアルツハイマー病治療薬。

#### 【0013】

【発明の実施の形態】 上記一般式 (I) における各基の具体例は次の通りである。Arにおける二環式芳香族複素環とは芳香族複素環とベンゼン環もしくは同一または異なった芳香族複素環同士がお互いの環の一部を共有し縮合した構造を示し、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、1, 2-ベンズイソキサゾール、1, 2-ベンズイソチアゾール、インドール、1-ベンゾフラン、1-ベンゾチオフェン、キノリン、イソキノリン、キナゾリンなどが挙げられる。またArは、その環上の任意の炭素原子からYと結合することができる。

#### 【0014】 二環式芳香族複素環の置換基としては、

(1) フッ素、塩素、臭素、ヨウ素から選ばれるハロゲン、(2) メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチルなどから選ばれる炭素数1~4のアルキル、(3) メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第3級ブトキシなどから選ばれる炭素数1~4のアルキルと酸素原子とから構成されるアルコキシ、(4) フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチルなどの炭素数1~4のハロアルキル、

(5) ヒドロキシ、(6) アミノ、(7) ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル等から選ばれる炭素数1~4のアルキルを各々が独立に有し、ア

ルキル部分は環を形成してもよいジアルキルアミノ、  
 (8) ニトロ、(9) シアノ、(10) ホルミル、アセチル、プロピオニル、2-メチルプロピオニル、ブチリルなどから選ばれる炭素数1~4のアルキルとカルボニルから構成されるアシル、(11) カルボン酸、(12) メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニルなどから選ばれる炭素数1~4のアルコキシとカルボニルから構成されるエステル、(13) カルバモイル、(14) モノアルキルアミノまたはジアルキルアミノとカルボニルから構成されるN-アルキルカルバモイルまたはN, N-ジアルキルカルバモイル、(15) アシル(前記と同義)とアミノから構成されるアシルアミノまたはジアシルアミノ、(16) チオール、(17) メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオなどから選ばれる炭素数1~4のアルキルと硫黄原子とから構成されるアルキルチオ、(18) エステルとアミノから構成されるアルコキシカルボニルアミノ、(19) スルファモイル、(20) モノアルキルアミノまたはジアルキルアミノとスルホンから構成されるN-アルキルスルファモイルまたはN, N-ジアルキルスルファモイル、などが挙げられ、Arの任意の炭素原子に1個以上、好ましくは1~3個置換されていてもよい。またAr上の隣接した炭素原子上に上記に示した同一または異なった置換基が存在する場合、隣接した置換基同士で新たに環を形成していてもよい。

【0015】一般式(1)に含まれる好ましい化合物は以下の通りである。番号は実施例番号を示す。

- (1) 3-( (ベンゾ[b]チオフェン-2-イル) メトキシ) -1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン、  
 (2) (R) -3-( (ベンゾ[b]チオフェン-2-イル) メトキシ) -1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン、  
 (3) (S) -3-( (ベンゾ[b]チオフェン-2-イル) メトキシ) -1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン、  
 (5) 3-( (2-ナフチル) メトキシ) -1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン、  
 (7) 3-(2-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル) エチル) -1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン、  
 (8) (+) -3-(2-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル) エチル) -1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン、  
 (9) (-) -3-(2-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル) エチル) -1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン、  
 (10) 3-(2-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル) -2-オキシエチル) -1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン、  
 (11) (+) -3-(2-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル) -2-オキシエチル) -1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン、  
 (12) (-) -3-(2-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル) -2-オキシエチル) -1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン、  
 (13) 3-(2-(ベンゾチアゾール-2-イル) -2-オキシエチル) -1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン、  
 (15) 3-(2-(ベンゾ[b]フラン-2-イル) -2-オキシエチル) -1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン。

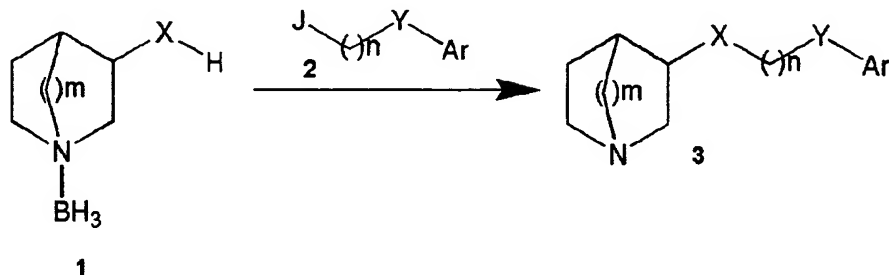
【0016】一般式(1)の化合物およびその医薬上許容しうる塩としては無機酸(塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸など)または有機酸(酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、アスコルビン酸など)との酸付加塩が挙げられる。また、化合物の結晶化を目的としてシェウ酸塩とすることもできる。一般式(1)の化合物および水和物あるいはその医薬上許容しうる塩は水和物あるいは溶媒和物の形で存在することもあるので、これらの水和物(1/2水和物、1/3水和物、1水和物、3/2水和物、2水和物、3水和物など)、溶媒和物もまた本発明に包含される。また一般式(1)の化合物が不斉原子を有する場合には少なくとも2種類の光学異性体が存在する。これらの光学異性体およびそのラセミ体は本発明に包含される。

【0017】一般式(1)に含まれる本発明化合物は次の方法によって合成することができる。反応式において、各記号の定義は特に示さない限り、前記と同義である。

#### 合成法1

【0018】

【化11】



【0019】式(1)の化合物と式(2)の化合物(式中、Jは塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、トリフルオ

ロメタンスルフォニルオキシ、p-トルエンスルフォニルオキシ、メタンスルフォニルオキシなどの有機合成化



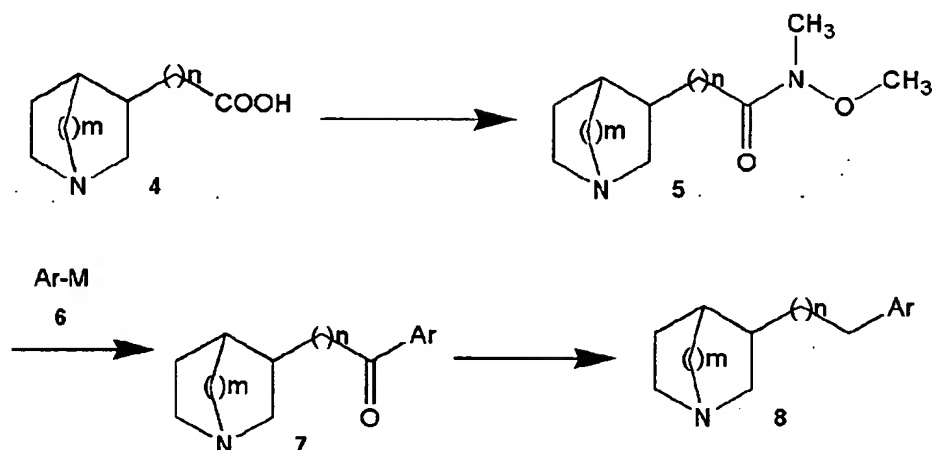
学上一般的に用いられる適当な脱離基を示す。)をナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、カリウム第3級ブトキシド、ナトリウム、カリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、ブチリチウムなどの有機合成化学上一般的に用いられる適当な塩基の存在下、反応の進行を阻害しない適当な溶媒(ベンゼン、トルエン、キシレン、ジメチルフォルムア

ミド、ジメチルスルフォキシド、N-メチル-2-ピロリドン、またはこれらの混合溶媒など)中、室温から溶媒の還流温度で0.1~48時間反応させ、さらに希塩酸、希硫酸など有機合成化学上一般的に用いられる適当な酸を用いてホウ素を脱保護させることによって式(3)に示した化合物を得ることができる。

#### 合成法2

【0020】

【化12】



【0021】式(4)の化合物とN、O-ジメチルヒドロキシルアミンを反応の進行を阻害しない適当な溶媒(ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、ジメチルフォルムアミド、ジメチルアセタミド、ジメチルスルフォキシド、N-メチル-2-ピロリドン、塩化メチレン、クロロホルム、二塩化エチレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテルまたはこれらの任意の混合溶媒など)中、反応の進行を阻害しない適当な塩基(トリエチルアミン、ピリジン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなど)の存在下、-78℃から溶媒の還流温度で適当な縮合剤(シアノリン酸ジエチル、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(Bop試薬)、1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(WSCI)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCCD)など)を加えて0.1~48時間反応させることによって式(5)に示した化合物を得ることができる。また式(5)の化合物は化合物(4)を反応の進行を阻害しない適当な溶媒(ベンゼン、トルエン、キシレン、酢酸エチル、ジメチルフォルムアミド、ジメチルアセタミド、ジメチルスルフォキシド、N-メチル-2-ピロリドン、塩化メチレン、クロロホルム、二塩化エチレン、またはこれらの任意の混合溶媒など)中、反応の進行を阻害しない適当な塩基(トリエチルアミン、ピリジン、ジ

メチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなど)の存在下、-20℃~10℃で適当な酸塩化物(塩化ピバロイル、クロロ炭酸イソブチル、クロロ炭酸エチルなど)を加えて生成した混合酸無水物にN、O-ジメチルヒドロキシルアミンを加えて0℃~溶媒の還流温度で0.1~48時間反応させることによっても得ることができる。さらには式(5)の化合物は化合物(4)に適当なハロゲン化剤(オキシ塩化リン、五塩化リン、塩化チオニル、三臭化リン、五臭化リン、臭化チオニルなど)もしくは1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾールなどを用いて反応性中間体を得、この反応性中間体とN、O-ジメチルヒドロキシルアミンを反応させることでも得ることができる。

【0022】式(6)の化合物(式中、Mはリチウム、マグネシウムクロリド、マグネシウムブロミドなどの金属を表す)と式(5)の化合物を反応の進行を妨げない溶媒中(ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、またはこれらの混合溶媒など)、-78℃~溶媒の還流温度で0.1~24時間反応させることで式(7)の化合物を得ることができる。式(7)の化合物をトリフルオロ酢酸トリエチルシランを加えて0℃~溶媒の還流温度で0.1~24時間反応させることで式(8)の化合物を得ることができる。また式(8)の化合物は一旦式(7)の化合物を水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウムなどの適当

な還元剤をもちいてアルコール体を得、このアルコール体をアセトニトリルに溶解させ、ヨウ化ナトリウムおよびクロロトリメチルシランを加えて0℃～溶媒の還流温度で0.1～24時間反応させることで得ることができる。

【0023】このようにして得られる本発明化合物は再結晶法、カラムクロマト法などの常法により単離精製することができる。得られる生成物がラセミ体であるときは、たとえば光学活性な酸との塩の分別再結晶により、もしくは光学活性な担体を充填したカラムを通すことにより、所望の光学活性体に分割することができる。個々のジアステレオマーは分別結晶化、クロマトグラフィーなどの手段によって分離することができる。これらは光学活性な原料化合物などを用いることによって得られる。また、立体異性体は再結晶法、カラムクロマト法などにより単離することができる。

【0024】本発明の1-アザビシクロアルカン化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩を医薬として用いる場合、本発明化合物を製剤上許容しうる担体（賦形剤、結合剤、崩壊剤、矯味剤、矯臭剤、乳化剤、希釈剤、溶解補助剤など）と混合して得られる医薬組成物あるいは製剤（錠剤、ピル剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、エマルジョン剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤、注射剤、点滴剤あるいは坐剤など）の形態で経口的または非経口的に投与することができる。医薬組成物は通常の方法にしたがって製剤化することができる。本明細書において、非経口とは、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射あるいは点滴法などを含むものである。注射用調剤、たとえば無菌注射用水性懸濁物あるいは油性懸濁物は、適当な分散化剤または湿化剤および懸濁化剤を用いて当該分野で知られた方法で調製することができる。その無菌注射用調剤は、また、たとえば水溶液などの非毒性の非経口投与することのできる希釈剤あるいは溶剤中の無菌の注射のできる溶液または懸濁液であってもよい。使用することのできるベヒクルあるいは溶剤として許されるものとしては、水、リンゲル液、等張食塩液などがあげられる。さらに、通常溶剤または懸濁化溶媒として無菌の不揮発性油も用いることができる。このためには、いかなる不揮発性油も脂肪酸も使用でき、天然あるいは合成あるいは半合成の脂肪性油または脂肪酸、そして天然あるいは合成あるいは半合成のモノあるいはジあるいはトリグリセリド類も包含される。

【0025】直腸投与用の坐剤は、その薬物と適当な非刺激性の補助剤、たとえば、ココアバターやポリエチレングリコール類といった常温では固体であるが、腸管の温度では液体で、直腸内で融解し、薬物を放出するものなどと混合して製造することができる。経口投与用の固形投与剤型としては、粉剤、顆粒剤、錠剤、ピル剤、カプセル剤などの上記したものなどがあげられる。そのような

剤型において、活性成分化合物は少なくとも一つの添加物、たとえばショ糖、乳糖、セルロース糖、マニトール、マルチトール、デキストラン、デンプン類、寒天、アルギネート類、キチン類、キトサン類、ペクチン類、トラガントガム類、アラビアゴム類、ゼラチン類、コラーゲン類、カゼイン、アルブミン、合成または半合成のポリマー類またはグリセリド類と混合することができる。そのような剤型物は、また、通常の如く、さらなる添加物を含むことができ、たとえば不活性希釈剤、マグネシウムステアレートなどの滑沢剤、パラベン類、ソルビン類などの保存剤、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール、システインなどの抗酸化剤、崩壊剤、結合剤、増粘剤、緩衝剤、甘味付与剤、フレーバー付与剤、パーフェューム剤などがあげられる。錠剤およびピル剤はさらにエンテリックコーティングされて製造されることもできる。経口投与用の液剤は、医薬として許容されるエマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤などがあげられ、それらは当該分野で普通用いられる不活性希釈剤、たとえば水を含んでいてもよい。

【0026】一般式(1)の化合物、光学異性体またはその医薬上許容しうる塩は選択的かつ強力な $\alpha 7$ ニコチン受容体作用もしくは $\alpha 7$ ニコチン受容体部分作用を有し、アルツハイマー病、認知機能障害、注意欠陥多動性障害、不安、うつ病、精神分裂病、てんかん、痛み、トウレット症候群、パーキンソン氏病、ハンチントン病などの治療薬または予防薬、コリン性神経伝達が異常をきたしている神経変性疾患の治療薬あるいは予防薬、さらには禁煙薬として有効である。投与量は年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組合せ、患者のその時に治療を行っている病状の程度に応じ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。本発明化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩は、低毒性で安全に使用することができ、その1日の投与量は、患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路などによって異なるが、たとえば非経口的には皮下、静脈内、筋肉内または直腸内に、約0.01～50mg/人/日、好ましくは0.01～20mg/人/日投与され、また経口的には約0.01～150mg/人/日、好ましくは0.1～100mg/人/日投与されることが望ましい。また、 $\alpha 7$ ニコチン受容体に対し選択的かつ強力な親和性を有する本化合物は、 $\alpha 7$ ニコチン受容体のリガンドとして、脳内 $\alpha 7$ ニコチン受容体の標識用化合物などに有用である。

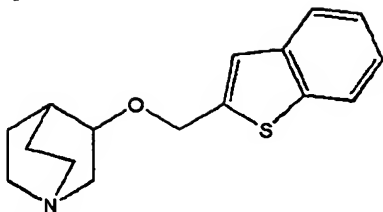
#### 【0027】

【実施例】以下、本発明を実施例、製剤処方例および実験例により詳細に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

#### 実施例1

#### 【0028】

## 【化13】

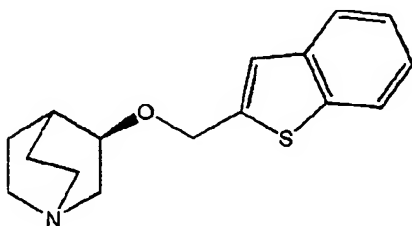


【0029】1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-オール-ボラン錯体0.5gをジメチルホルムアミド5mlに溶解し、氷冷下で水素化ナトリウム(60%)0.17gを加え、30分間攪拌した。反応液に2-クロロメチルベンゾ[b]チオフェン0.77gを加え、さらに1時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水にあげ、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=9：1流出分を濃縮して3-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)メトキシ)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-ボラン錯体0.3gを得た。この化合物をアセトン10mlに溶解し、氷冷下で3規定塩酸を加えて室温で1時間攪拌した。反応終了後、溶媒を濃縮して得られた残渣に水を加えて酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を濃縮して得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、塩酸-エーテルを加えて析出した結晶を濾取し、3-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)メトキシ)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン塩酸塩・1/2水和物0.17gを得た。融点201-203℃

## 実施例2

【0030】

【化14】

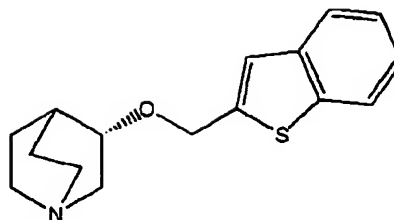


【0031】(R)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-オール-ボラン錯体0.065gを用いて実施例1と同様に反応させ、(R)-3-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)メトキシ)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン塩酸塩0.021gを得た。融点211-212℃。[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -5.2° (c = 0.23, MeOH)

## 実施例3

【0032】

【化15】

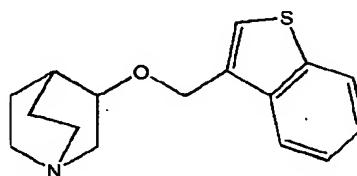


【0033】(S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-オール-ボラン錯体0.37gを用いて実施例1と同様に反応させ、(S)-3-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)メトキシ)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン塩酸塩0.061gを得た。融点211-213℃。[α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +5.6° (c = 0.25, MeOH)

## 実施例4

【0034】

【化16】

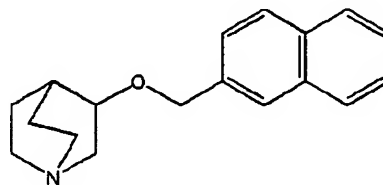


【0035】3-クロロメチルベンゾ[b]チオフェン0.77gを用いて実施例1と同様に反応させ、3-(ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)メトキシ)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン塩酸塩・3/2水和物0.155gを得た。融点153-156℃

## 実施例5

【0036】

【化17】

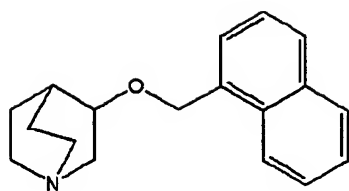


【0037】2-クロロメチルナフタレン0.74gを用いて実施例1と同様に反応させ、3-(2-ナフチル)メトキシ)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン塩酸塩・1水和物0.103gを得た。融点187-189℃

## 実施例6

【0038】

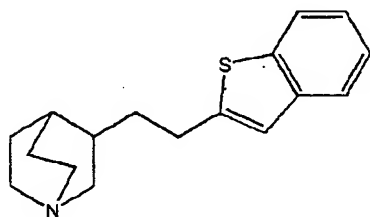
【化18】



【0039】1-クロロメチルナフタレン0.74gを用いて実施例1と同様に反応させ、3-(1-ナフチル)メトキシ-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン塩酸塩0.1gを得た。融点191-194℃  
実施例7

【0040】

【化19】



【0041】3-(2-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-オキシエチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン1.2gをトリフルオロ酢酸10mlに溶解し、トリエチルシラン1.7mlを加え、室温で5日間攪拌した。反応系を水30mlで希釈し、炭酸ナトリウムでアルカリ性にし、目的物をクロロホルムで3回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン：酢酸エチル=7：3～6：4流出分を濃縮した。残渣をアセトンに溶解させ、32%塩酸メタノールを加えて塩酸塩を調整し、溶媒を減圧下留去し、イソプロパノールを加えて析出した結晶を濾取し、3-(2-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-オキシエチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン塩酸塩・1/4水和物0.105gを得た。融点218-220℃

【0042】実施例8

(+)-3-(2-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-オキシエチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン0.28gをメタノール10mlに溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム0.038gを加え室温で攪拌した。反応終了後、反応系に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え、生成物をクロロホルムで2回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、アルコール体0.13gを得た。ヨウ化ナトリウム0.4gをアセトニトリル5mlに溶解し、氷冷下でクロロトリメチルシラン0.34mlを加え、室温で30分間攪拌した。生じる黄色の懸濁液に室温で、アルコール体0.13gを加え、室温で30分間

攪拌した。反応終了後、亜硫酸ソーダ水溶液を加え、ついで飽和炭酸ナトリウム水でアルカリ性にした。生成物をクロロホルムで2回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し油状物を得た。油状物をイソプロパノールに溶解し、32%塩酸-メタノールを加え、生じた結晶を濾取して(+)-3-(2-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)エチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン塩酸塩・1/4水和物0.060gを得た。融点248-250℃,  $[\alpha]_D^{20} = +41.2^\circ$  (c=0.25, MeOH)

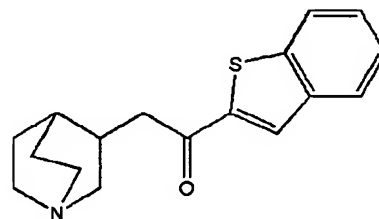
【0043】実施例9

(-)-3-(2-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-オキシエチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン0.31gを用いて実施例8と同様に反応させ、(-)-3-(2-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)エチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン塩酸塩0.015gを得た。融点228-232℃,  $[\alpha]_D^{20} = -36.4^\circ$  (c=0.25, MeOH)

実施例10

【0044】

【化20】



【0045】ベンゾ[b]チオフェン0.76gをテトラヒドロフラン10mlに溶解し、窒素雰囲気下-78℃で1.6規定n-ブチルリチウムのヘキサン溶液3.5mlを加え、10分間攪拌した。ここに、N-メチル-N-メトキシ-2-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-イル)アセタミド1.0gのテトラヒドロフラン溶液5mlを滴下し、-78℃で15分間、攪拌した。反応終了後、反応液に水を加えてクロロホルムで2回抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しクロロホルム流出分を濃縮して油状物を得た。得られた油状物をイソプロピルアルコールに溶解し、32%塩酸-メタノールを加え、析出した結晶を濾取して3-(2-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-オキシエチル)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタン塩酸塩0.23gを得た。融点247-249℃

【0046】実施例11

3-(2-(ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-2-

-オキシエチル)-1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン 2. 9 g の温エタノール溶液 30 ml に、L-リンゴ酸 1. 3 g の温エタノール溶液 20 ml を加える。溶液を室温に戻し、析出する結晶を濾取した。得られた結晶 3. 5 g をエタノール-水を用いて再結晶を3回行い、(+)-3-(2-(ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-オキシエチル)-1-アザビシクロ

[2. 2. 2] オクタンのL-リンゴ酸塩を 0. 72 g 得た。得られたリンゴ酸塩に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え、目的物をクロロホルムで2回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を濃縮して得られた結晶をメタノールに溶解し、塩酸-メタノールを加えて析出した結晶を濾取して(+)-3-(2-(ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-オキシエチル)-1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン塩酸塩・1/5水和物 0. 28 g を得た。融点 226-227℃,  $[\alpha]_D = -36. 2^\circ$  ( $c = 0. 25$ , MeOH)

#### 【0047】実施例12

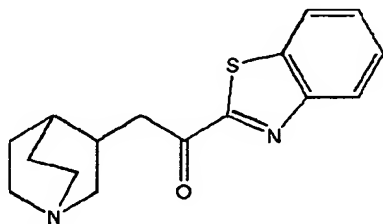
実施例11で生じた濾液を混合し、溶媒を減圧下留去して得られた残渣に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を濃縮して得られた残渣 1. 15 g の温エタノール溶液 10 ml に、D-リンゴ酸 0. 54 g の温エタノール溶液 5 ml を加えて析出する結晶を濾取した。得られた結晶をエタノール-水を用いて3回再結晶を行い、(-)-3-(2-(ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-オキシエチル)-1-アザビシクロ

[2. 2. 2] オクタンのD-リンゴ酸塩を得た。得られたリンゴ酸塩に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え、目的物をクロロホルムで2回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を濃縮して得られた結晶をメタノールに溶解し、塩酸-メタノールを加えて析出した結晶を濾取して(-)-3-(2-(ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-2-オキシエチル)-1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン塩酸塩 0. 28 g を得た。融点 230-232℃,  $[\alpha]_D = -36. 0^\circ$  ( $c = 0. 25$ , MeOH)

#### 実施例13

【0048】

【化21】



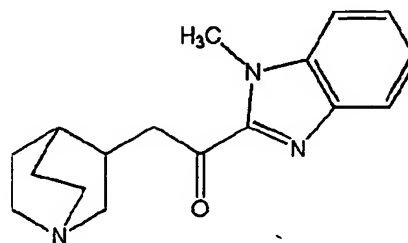
【0049】ベンゾチアゾール 2. 23 g, N-メチル-N-メトキシ-2-(1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-イル) アセタミド 1. 0 g を用いて

実施例10と同様に反応を行い、3-(2-(ベンゾチアゾール-2-イル)-2-オキシエチル)-1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン塩酸塩 0. 24 g を得た。融点 274-275℃

#### 実施例14

【0050】

【化22】

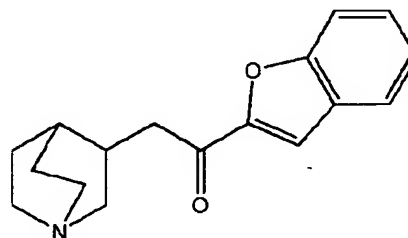


【0051】1-メチルベンゾイミダゾール 2. 2 g, N-メチル-N-メトキシ-2-(1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-イル) アセタミド 1. 0 g を用いて実施例10と同様に反応を行い、3-(2-(1-メチルベンゾイミダゾール-2-イル)-2-オキシエチル)-1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン塩酸塩 0. 6 g を得た。融点 246-247℃

#### 実施例15

【0052】

【化23】

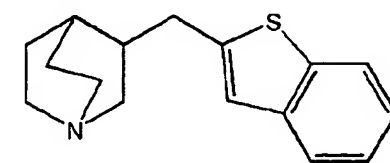


【0053】ベンゾ [b] フラン 1. 95 g, N-メチル-N-メトキシ-2-(1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-イル) アセタミド 1. 0 g を用いて実施例10と同様に反応を行い、3-(2-(ベンゾ [b] フラン-2-イル)-2-オキシエチル)-1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン塩酸塩・1/5水和物 0. 6 g を得た。融点 288-290℃

#### 実施例16

【0054】

【化24】



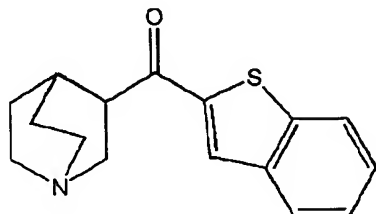
【0055】3-(2-(ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)カルボニル)-1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン 1. 0 g を用いて実施例8と同様に反応させ、3

- (ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) メチル) -  
1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン塩酸塩を得た。融点264-265℃

実施例17

【0056】

【化25】

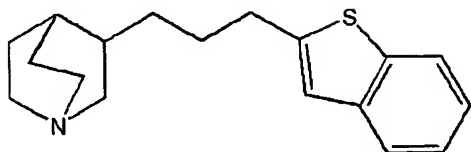


【0057】ベンゾチオフェン5.4g, N-メチル-N-メトキシ-2-(1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-イル) カルボキサミド2.0gを用いて実施例10と同様に反応させ、3-( (ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) カルボニル) -1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン塩酸塩・1/5水和物1.0gを得た。融点236-238℃

実施例18

【0058】

【化26】

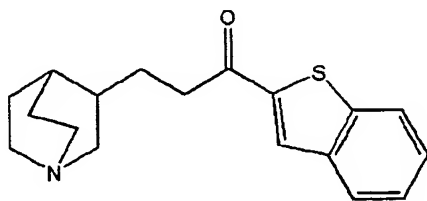


【0059】3-(3-(ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) -3-オキソプロピル) -1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン1.0gを用いて実施例8と同様に反応させ、3-(3-(ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) プロピル) -1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン塩酸塩・1/4水和物0.146gを得た。融点176-178℃

実施例19

【0060】

【化27】



【0061】ベンゾチオフェン2.93g, N-メチル-N-メトキシ-3-(1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-イル) プロパンアミド1.65gを用いて実施例10と同様に反応させ、3-(3-(ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) -3-オキソプロピ

ル) -1-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン塩酸塩1/5水和物1.6gを得た。融点280-282℃

【0062】製剤処方例1

実施例1の化合物0.5部、乳糖2.5部、結晶セルロース3.5部およびコーンスターチ3部とをよく混和したのち、コーンスターチ2部で製した結合剤とよく練合した。この練合物を16メッシュで篩過し、オープン中50℃で乾燥後、24メッシュで篩過する。ここに得た練合粉体とコーンスターチ8部、結晶セルロース1.1部およびタルク9部とをよく混合したのち、圧搾打錠して1錠当たり有効成分0.5mg含有の錠剤を得る。

【0063】製剤処方例2

実施例1の化合物1.0mgと塩化ナトリウム9.0mgを注射用水にて溶解し、濾過して発熱物質を除去し、濾液を無菌下にアンプルに移し、殺菌後、熔融密封することにより有効成分1.0mg含有注射剤を得る。

【0064】一般式(1)の化合物の優れた薬理活性は以下に示す一連の試験によって証明される。

実験例1:  $\alpha$ 7ニコチン受容体に対する親和性 ( $[^{25}I]$   $\alpha$ ブンガロトキシン結合)

ラット海馬を15倍量の冷却した0.32Mのショ糖溶液でホモジナイズし、1,000Gで10分間(4℃)遠心分離する。上清を取り、20,000Gで20分間(4℃)遠心分離し、沈渣を冷却した蒸留水でホモジナイズし、8,000Gで20分間(4℃)遠心分離する。この上清を40,000Gで20分間(4℃)遠心分離した後、ペレットを再度、冷却した蒸留水でホモジナイズし、40,000Gで20分間(4℃)遠心分離する。最終沈渣を冷凍庫(-80℃)に保管する。結合試験当日に、沈渣を冷却した緩衝液(118mM塩化ナトリウム水溶液, 4.8mM塩化カリウム水溶液, 2.5mM塩化カルシウム水溶液, 1.2mM硫酸マグネシウム水溶液, 20mM Na-HEPESバッファー, pH7.5)で懸濁し、海馬の膜標品を調製する。既報(Briggs CA et al., Functional characterization of the novel neural nicotinic acetylcholine receptor ligand GTS-21 in vitro and in vivo. Pharmacol. Biochem. Behav. 57(1/2): 231-241, 1997)の方法に従い、 $[^{25}I]$   $\alpha$ ブンガロトキシン(>7.4TBq/mmol, IM-109, アマシャム社)、海馬膜標品、緩衝液(118mM塩化ナトリウム水溶液, 4.8mM塩化カリウム水溶液, 2.5mM塩化カルシウム水溶液, 1.2mM硫酸マグネシウム水溶液, 20mM Na-HEPESバッファー, pH7.5)、試験化合物を37℃で3時間インキュベーションする。反応は、すばやくセルハーベスタ(ブランデル社)を用いて、ワットマンGF/Bフィルター(0.1%ウシ血清アルブミン含有の0.5%ポリエチレンイミン水溶液に最低3時間前処理する)上に吸引濾過し、冷却した緩衝液で3回洗浄する。フィルターに結合した放射能( $[^{25}I]$ )

をガンマカウンターで測定する。また非特異的結合は、 $1\mu\text{M}$   $\alpha$ ブングロトキシシン (和光純薬 (株))、あるいは $100\mu\text{M}$  (-)-ニコチン (Research Biochemicals Int., USA) の存在下で求める。特異的結合は、全結合の50-70%であった。本試験の結果、本発明化合物と対照化合物のIC<sub>50</sub>値を以下に示す。化合物番号は実施例番号を示す。比較化合物は以下の化合物A、B

である。

比較化合物A : AR-R 17779 (WO96/06098)

比較化合物B : 3-ベンジルオキシ-1-アザビシクロ  
[2. 2. 2]

オクタン (特開平4-226981号の化合物2)

【0065】

【表1】

化合物番号	[ <sup>125</sup> I] $\alpha$ ブングロトキシシン結合 IC <sub>50</sub> (nM)
1	59
3	26
5	150
7	26
8	65
9	22
10	150
11	130
12	170
13	70
15	97
16	110
比較化合物A	680
比較化合物B	3700

【0066】実験例2 :  $\alpha 4\beta 2$ ニコチン受容体に対する親和性 (<sup>3</sup>H) Cytisine結合)

ラット大脳皮質を15倍量の冷却した0.32Mのショ糖溶液でホモジナイズし、1,000Gで10分間(4℃)遠心分離する。上清を取り、20,000Gで20分間(4℃)遠心分離し、沈渣を冷却した蒸留水でホモジナイズし、8,000Gで20分間(4℃)遠心分離する。この上清を40,000Gで20分間(4℃)遠心分離した後、ペレットを再度、冷却した蒸留水でホモジナイズし、40,000Gで20分間(4℃)遠心分離する。最終沈渣を冷凍庫(-80℃)に保管する。結合試験当日に、沈渣を冷却した緩衝液(120mM塩化ナトリウム水溶液、5mM塩化カリウム水溶液、2.5mM塩化カルシウム水溶液、1mM硫酸マグネシウム水溶液、50mMトリス-塩酸バッファー、pH7.4)で懸濁し、大脳皮質の膜標品を調製する。

【0067】 [<sup>3</sup>H] Cytisine (555GBq-1.48TBq/mmole, NET-1054, NEN Life Science Products, USA)、大脳皮質膜標品、緩衝液(120mM塩化ナトリウム水溶液、5mM塩化カリウム水溶液、2.5mM塩化カルシウム水溶液、1mM硫酸マグネシウム水溶液、50mMトリス-塩酸バッファー、pH7.4)、試験化合物を4℃で75分間インキュベーションする。反応は、すばやくブランデル社セルハーベスタを用いて、ワットマンGF/Bフィルター(0.1%ウシ血清アルブミン含有の0.5%ポリエチレンイミン水溶液に最低3時間前処理する)上に吸引濾過し、冷却した緩衝液で3回洗浄する。フィルターをバイアル瓶に入

れ、液体シンチレータを加えた後、フィルターに結合した放射能(トリチウム)を液体シンチレーションカウンターで測定する。液体シンチレータを加え、放射能(トリチウム)を液体シンチレーションカウンターで測定する。また非特異的結合は、 $10\mu\text{M}$  (-)-ニコチン (Research Biochemicals Int., USA) の存在下で求める。特異的結合は、全結合の80%以上であった。本試験の結果、本発明化合物のIC<sub>50</sub>値は1000nM以上であり、 $\alpha 4\beta 2$ ニコチン受容体に対する親和性は非常に弱かった。すなわち、本発明化合物は $\alpha 7$ ニコチン受容体を選択的な親和性を有する化合物である。

【0068】実験例3 :  $\alpha 7$ ニコチン受容体に対するアゴニスト活性 (PC12細胞における電気生理試験)  
PC12細胞(大日本製薬株式会社より購入)を、collagenコートした35mm<sup>2</sup>培養皿に播種し、1~3日培養した後、電気生理学的測定を行った。ニスタチン穿孔パッチクランプ法(Akaike N. and Harata N., Jap. J. Physiol., 44巻, 433-473頁, 1994年)により、PC12細胞を膜電位固定(VH=-70mV)した条件下で、外液瞬間交換法(Y-tube法, Murase et al., Brain Res. 525巻, 84-91頁, 1990年)により被験化合物液(細胞外液に溶解)を投与し、惹起される一過性内向き電流( $\alpha 7$ 受容体応答)の振幅を測定した。測定に用いた細胞外液およびピペット内液は、以下の組成である。  
細胞外液 : 135mM塩化ナトリウム、2mM塩化カリウム、1mM塩化マグネシウム、5mM塩化カルシウム、10mMグルコース、12mM HEPESを加えてトリスバッファーでpH=7.4に調整した。

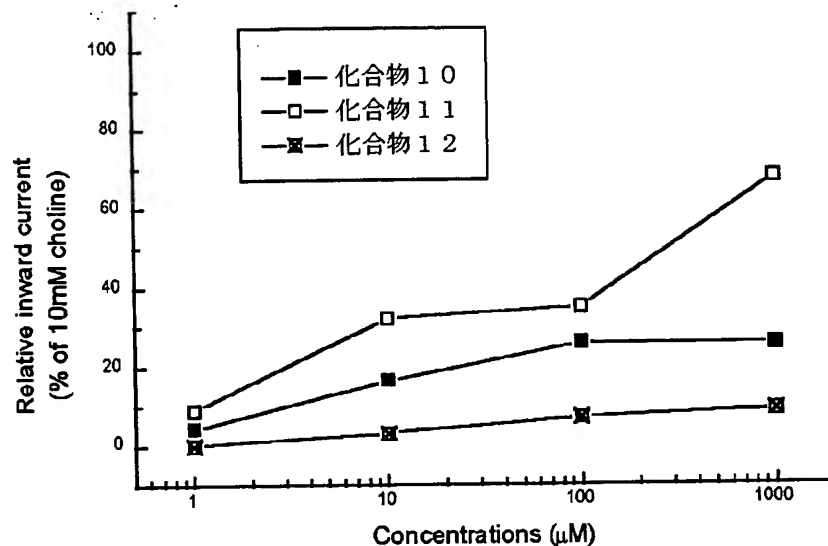
ピペット内液：150mM塩化セシウム，10mM HEPESを加えてトリสบッファーでpH=7.2に調整した溶液に，1/25量の1%ニスタチン・メタノール溶液を加えたものをピペット内液とした。電流応答の解析は，ソフトウェア（pCLAMP software ver.6, Axon Instruments）により行い， $\alpha 7$ ニコチン受容体を介する一過性内向き電流のピーク値を細胞ごとに計測した。対照薬との相対比較のため，同一細胞における $\alpha 7$ ニコチン受容体全アゴニストであるコリン10mM応答の大きさを100%として，被験化合物応答の大きさを百分率で表した。その結果，図1のように化合物11は $\alpha 7$ ニコチン受容体に対して部分アゴニスト活性を示した。  
【0069】

【発明の効果】一般式（I）の化合物、光学異性体またはその医薬上許容しうる塩は選択的かつ強力な $\alpha 7$ ニコチン受容体作用もしくは $\alpha 7$ ニコチン受容体部分作用を有し、アルツハイマー病、認知機能障害、注意欠陥多動性障害、不安、うつ病、精神分裂病、てんかん、痛み、トゥレット症候群、パーキンソン氏病、ハンチントン病などの治療薬または予防薬、コリン性神経伝達に異常をきたしている神経変性疾患の治療薬あるいは予防薬、さらには禁煙薬として有効である。また、本発明化合物は経口吸収性、脳内移行性に優れ、中枢神経系医薬として良好な特性を有している。

【図面の簡単な説明】

【図1】 実験例3の結果を示す図である。

【図1】



フロントページの続き

(72)発明者 沼田 敦

埼玉県入間市小谷田三丁目7番25号 ウェルファイド株式会社創薬研究所内

Fターム(参考) 4C064 AA06 CC01 DD01 EE03 FF01

GG05

4C086 AA01 AA02 AA03 CB17 MA01

MA04 NA14 ZA15 ZA16 ZA18

ZC02



(19) Japanese Patent Office  
(JP)

(12) Official Gazette for  
Unexamined Patent Application  
Publications (A)

(11) Japanese Unexamined Patent  
Application Publication (Kokai)  
No. 2002-30084 (P2002-30084A)

(43) Disclosure Date: January 29, 2002 (1-29-2002)

(51) International Patent Classification <sup>7</sup> :	ID Code	Intrabureau No.	Subject Code (Ref.)
C 0 7 D 453/02		FI	4 C 0 6 4
A 6 1 K 31/439		C 0 7 D 453/02	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/18		A 6 1 K 31/439	
25/28		A 6 1 P 25/18	
43/00		25/28	
	111	43/00	111
Request for Examination: Not submitted			
Number of Claims: 11 OL (Total of 15 pages)			

(21) Application No.: 2000-217709 (P2000-217709)

(71) Applicant: 000006725

(22) Filing Date: July 18, 2000 (7-18-2000)

Mitsubishi Pharma Corp.

2-6-9, Hiranomachi, Chuo-ku, Osaka, Japan

(72) Inventor: Masakazu Fujio  
Pharmaceutical Research Division, Welfide  
Corporation, 7-25 Koyata 3-chome, Iruma-shi,  
Saitama, Japan

(72) Inventor: Jouji [illegible]moto  
Pharmaceutical Research Division, Welfide  
Corporation, 7-25 Koyata 3-chome, Iruma-shi,  
Saitama, Japan

(72) Inventor: Jiro Katayama  
Pharmaceutical Research Division, Welfide  
Corporation, 7-25 Koyata 3-chome, Iruma-shi,  
Saitama, Japan

Continued on last page

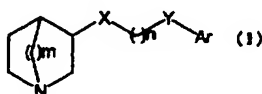
(54) [Title of the Invention] A 1-azabicycloalkane compound and pharmaceutical application thereof

(57) [Abstract]

[Object] To provide a novel compound having an  $\alpha 7$  nicotinic receptor agonist action or an  $\alpha 7$  nicotinic receptor partial agonist action that is effective as a therapeutic or preventive agent for disorders such as Alzheimer's disease, cognitive function impairment, attention deficit hyperactivity disorder, anxiety, depression, schizophrenia, epilepsy, pain, Tourette's syndrome, Parkinson's disease, and Huntington's disease.

[Means for achieving object] A 1-azabicycloalkane compound having General Formula (I):

[Chemical Formula 1]



(the symbols used in the formula are as defined in the specification) or an optical isomer or pharmaceutically acceptable salt thereof.

# AFFIDAVIT OF TRANSLATION

STATE OF WASHINGTON

)

)

ss:

COUNTY OF

)

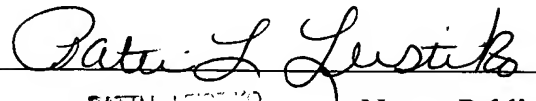
Matthew J. McGaughey, being duly sworn, deposes and says that he is well versed in the Japanese and English languages, and that the English version of the title page of Japanese Unexamined Patent Application Publication (Kokai) No. 2002-30084 (P2002-30084A) is an accurate, true, and complete translation from the original Japanese language into the English language.



Matthew J. McGaughey

Subscribed and sworn to before me

This 26. day of January 2004



PATTI L. LEISTIKO, Notary Public

County of Spokane, WA

My commission expires 7-4-05



[Japanese Unexamined Patent Application Publication No. 2002-30084]

[Claims]

[Claim 1] 1-azabicycloalkane compound having General Formula (I):

[Chemical Formula 1]

(I)

(in the formula, X is either not present or denotes O, S, or NH; Y denotes CH<sub>2</sub> or C=O; m denotes 1 or 2; n denotes 0 or an integer from 1 to 3; and Ar denotes an optionally-substituted bicyclic aromatic heterocycle or an optionally-substituted naphthyl group) or an optical isomer or pharmaceutically acceptable salt thereof.

[Claim 2] 1-azabicycloalkane compound or an optical isomer or pharmaceutically acceptable salt thereof, characterized in that the bicyclic aromatic heterocycle is benzothiophene, benzofuran, benzothiazole, or benzoimidazole.

[Claim 3] 1-azabicycloalkane compound or an optical isomer or pharmaceutically acceptable salt thereof of Claim 1, selected from the following compounds:

- (1) 3-((benzo[b]thiophen-2-yl)methoxy)-1-azabicyclo[2,2,2]octane
- (2) (R)-3-((benzo[b]thiophen-2-yl)methoxy)-1-azabicyclo[2,2,2]octane
- (3) (S)-3-((benzo[b]thiophen-2-yl)methoxy)-1-azabicyclo[2,2,2]octane
- (4) 3-((benzo[b]thiophen-3-yl)methoxy)-1-azabicyclo[2,2,2]octane
- (5) 3-((2-naphthyl)methoxy)-1-azabicyclo[2,2,2]octane
- (6) 3-((1-naphthyl)methoxy)-1-azabicyclo[2,2,2]octane
- (7) 3-(2-(benzo[b]thiophen-2-yl)ethyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane
- (8) (+)-3-(2-(benzo[b]thiophen-2-yl)ethyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane
- (9) (-)-3-(2-(benzo[b]thiophen-2-yl)ethyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane
- (10) 3-(2-(benzo[b]thiophen-2-yl)-2-oxoethyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane
- (11) (+)-3-(2-(benzo[b]thiophen-2-yl)-2-oxoethyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane
- (12) (-)-3-(2-(benzo[b]thiophen-2-yl)-2-oxoethyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane
- (13) 3-(2-(benzothiazol-2-yl)-2-oxoethyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane
- (14) 3-(2-(1-methylbenzoimidazol-2-yl)-2-oxoethyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane
- (15) 3-(2-(benzo[b]furan-2-yl)-2-oxoethyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane

(16) 3-((benzo[b]thiophen-2-yl)methyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane

(17) 3-((benzo[b]thiophen-2-yl)carbonyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane

(18) 3-(3-(benzo[b]thiophen-2-yl)propyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane

(19) 3-(3-(benzo[b]thiophen-2-yl)-3-oxopropyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane

[Claim 4]  $\alpha 7$  nicotinic receptor ligand composed of a 1-azabicycloalkane compound having

General Formula (I):

[Chemical Formula 2]

(I)

(in the formula, X is either not present or denotes O, S, or NH; Y denotes CH<sub>2</sub> or C=O; m denotes 1 or 2; n denotes 0 or an integer from 1 to 3; and Ar denotes an optionally-substituted bicyclic aromatic heterocycle or an optionally-substituted naphthyl group) or an optical isomer or pharmaceutically acceptable salt thereof.

[Claim 5]  $\alpha 7$  nicotinic receptor agonist or  $\alpha 7$  nicotinic receptor partial agonist composed of a 1-azabicycloalkane compound having General Formula (I):

[Chemical Formula 3]

(I)

(in the formula, X is either not present or denotes O, S, or NH; Y denotes CH<sub>2</sub> or C=O; m denotes 1 or 2; n denotes 0 or an integer from 1 to 3; and Ar denotes an optionally-substituted bicyclic aromatic heterocycle or an optionally-substituted naphthyl group) or an optical isomer or pharmaceutically acceptable salt thereof.

[Claim 6] Agent for improving cognitive function impairment composed of a 1-azabicycloalkane compound having General Formula (I):

[Chemical Formula 4]

(I)

(in the formula, X is either not present or denotes O, S, or NH; Y denotes CH<sub>2</sub> or C=O; m denotes 1 or 2; n denotes 0 or an integer from 1 to 3; and Ar denotes an optionally-substituted bicyclic aromatic heterocycle or an optionally-substituted naphthyl group) or an optical isomer or pharmaceutically acceptable salt thereof.

[Claim 7] Anti-dementia agent composed of a 1-azabicycloalkane compound having General Formula (I):

[Chemical Formula 5]

(I)

(in the formula, X is either not present or denotes O, S, or NH; Y denotes CH<sub>2</sub> or C=O; m denotes 1 or 2; n denotes 0 or an integer from 1 to 3; and Ar denotes an optionally-substituted bicyclic aromatic heterocycle or an optionally-substituted naphthyl group) or an optical isomer or pharmaceutically acceptable salt thereof.

[Claim 8] Therapeutic agent for schizophrenia composed of a 1-azabicycloalkane compound having General Formula (I):

[Chemical Formula 6]

(I)

(in the formula, X is either not present or denotes O, S, or NH; Y denotes CH<sub>2</sub> or C=O; m denotes 1 or 2; n denotes 0 or an integer from 1 to 3; and Ar denotes an optionally-substituted bicyclic aromatic heterocycle or an optionally-substituted naphthyl group) or an optical isomer or pharmaceutically acceptable salt thereof.

[Claim 9] Agent for alleviating the negative symptoms of schizophrenia, composed of a 1-azabicycloalkane compound having General Formula (I):

[Chemical Formula 7]

(I)

(in the formula, X is either not present or denotes O, S, or NH; Y denotes CH<sub>2</sub> or C=O; m denotes 1 or 2; n denotes 0 or an integer from 1 to 3; and Ar denotes an optionally-substituted bicyclic aromatic heterocycle or an optionally-substituted naphthyl group) or an optical isomer or pharmaceutically acceptable salt thereof.

[Claim 10] Therapeutic agent for attention deficit hyperactive disorder composed of a 1-azabicycloalkane compound having General Formula (I):

[Chemical Formula 8]

(I)

(in the formula, X is either not present or denotes O, S, or NH; Y denotes CH<sub>2</sub> or C=O; m denotes 1 or 2; n denotes 0 or an integer from 1 to 3; and Ar denotes an optionally-substituted bicyclic aromatic heterocycle or an optionally-substituted naphthyl group) or an optical isomer or pharmaceutically acceptable salt thereof.

[Claim 11] Therapeutic agent for Alzheimer's disease composed of a 1-azabicycloalkane compound having General Formula (I):

[Chemical Formula 9]

(I)

(in the formula, X is either not present or denotes O, S, or NH; Y denotes CH<sub>2</sub> or C=O; m denotes 1 or 2; n denotes 0 or an integer from 1 to 3; and Ar denotes an optionally-substituted bicyclic aromatic heterocycle or an optionally-substituted naphthyl group) or an optical isomer or pharmaceutically acceptable salt thereof.

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Technological Field of the Invention] The present invention concerns a novel 1-azabicycloalkane compound that provides a useful drug for the treatment of central nervous system disorders.

[0002]

[Prior Art] There are known to be numerous subtypes of nicotinic receptors, with at least 11 subtypes ( $\alpha$  2-9 and  $\beta$  2-4) having been identified to date (general reports: Trends in Pharmacological Sciences, 12: 34-40, 1991; Progress in Neurobiology, 53: 199-237, 1997). Nicotinic receptors are present in the form of pentamers of these subtypes, and they are known to form ion channels and to take calcium ions, etc., into the cell. It is known that two subtypes are chiefly present in the brain ( $\alpha$ 4 $\beta$ 2 and  $\alpha$ 7), with the  $\alpha$ 4 $\beta$ 2 nicotinic receptor being formed as a heterooligomer of the  $\alpha$ 4 subunit and  $\beta$ 2 subunit and the  $\alpha$ 7 nicotinic receptor being formed as a homooligomer of the  $\alpha$ 7 subunit. Moreover, these subtypes ( $\alpha$ 4 $\beta$ 2 and  $\alpha$ 7 nicotinic receptors) are widely distributed in the brain (in the cerebral cortex, hippocampus, etc.). In the central nervous system, nicotinic receptors ( $\alpha$ 4 $\beta$ 2 and  $\alpha$ 7 nicotinic receptors) are known to be involved in a variety of physiological mechanisms, including neuronal development/differentiation,

learning and memory formation, and reward (general reports: Brain Research Reviews, 26: 198-216, 1998; Trends in Neurosciences, 22: 555-561, 1999; Molecular Biology, 20: 1-16, 1999). The pre-synaptic nicotinic receptors are known to play a vital role in the release of a variety of neurotransmitters (acetylcholine, dopamine, glutaminic acid, etc.) (general reports: Trends in Pharmacological Sciences, 20: 92-98, 1997; Annual Reviews of Neuroscience, 22: 443-485, 1999; Molecular Neurobiology, 20: 1-16, 1999). Moreover, the post-synaptic nicotinic receptors are known to play a vital role in cholinergic neurotransmission (general reports: Trends in Pharmacological Sciences, 22: 555-561, 1999; Molecular Neurobiology, 20: 1-16, 1999).

[0003] On the other hand, the acetylcholine system is known to constitute one of the main neurotransmitters in the central nervous system, and it is known to play a vital role in regulation of neuronal activity in the cerebral cortex and hippocampus; the possibility that it may also play a role in various central nervous system disorders has been raised. For example, decreases in nicotinic receptors (the  $\alpha 4 \beta 2$  and  $\alpha 7$  nicotinic receptors) in the acetylcholine system have been reported in specimens of the cerebral cortex and hippocampus obtained in autopsies conducted on Alzheimer's disease patients (Journal of Neurochemistry, 46: 288-293, 1986; Alzheimer's Disease Reviews, 3: 20-27, 1998; Alzheimer's Disease Reviews, 3: 28-34, 1998). In addition, it has been reported that the amount of mRNA in the  $\alpha 7$  nicotinic receptors in the lymphocytes of Alzheimer's disease patients was significantly higher than that in the  $\alpha 7$  nicotinic receptors in the lymphocytes of healthy subjects (Alzheimer's Research, 3: 29-36, 1997). Furthermore, it has been reported that the amount of mRNA in the  $\alpha 7$  nicotinic receptors in the hippocampus of Alzheimer's disease patients is significantly increased compared to that in the  $\alpha 7$  nicotinic receptors in the hippocampus of healthy subjects (Molecular Brain Research, 66: 94-103, 1999). In this report, as no difference was observed between the amount of RNA in receptors of other subtypes ( $\alpha 3$  and  $\alpha 4$ ) between the brains of healthy subjects and Alzheimer's disease patients, this indicates that the  $\alpha 7$  nicotinic receptor may play an important role in the pathology of Alzheimer's disease. In a study using a rat cerebral cortex primary culture system, it was found that nicotine exerts a neuroprotective action against neurotoxicity induced by amyloid  $\beta$  peptides via the  $\alpha 7$  nicotinic receptor (Annals<sup>1</sup> of Neurology, 42: 159-163, 1997). It is thought that one of the mechanisms of neurotoxicity due to amyloid  $\beta$  peptide may be oxidative stress due to the radical response, and it is indicated that stimulation of the nicotinic receptors may regulate intercellular oxidative stress. Accordingly, it is considered highly likely that the  $\alpha 7$  nicotinic receptor constitutes a causative factor in Alzheimer's disease or may play a role at the site of action of therapeutic agents for the disease.

---

<sup>1</sup> Translator's note: Probably "Annals of Neurology."

[0004] The connection between schizophrenics and the  $\alpha 7$  nicotinic receptor has also attracted widespread attention (general reports: Harvard Reviews of Psychiatry, 2: 179-192, 1994; Schizophrenia Bulletin, 22: 431-445, 1996; Schizophrenia Bulletin, 24: 189-202, 1998; Trends in Neurosciences, 22: 555-561, 1999). Moreover, it has been reported that the number of  $\alpha 7$  nicotinic receptors is reduced in brain specimens obtained in autopsies of schizophrenics (hippocampus, frontal cortex, etc.) (Schizophrenia Bulletin, 22: 431-445, 1996; Schizophrenia Bulletin, 24: 189-202, 1998; NeuroReport, 10: 1779-1782, 1999). It has also been reported that abnormal sensory gating observed in schizophrenics is improved by administration of nicotine, and that the  $\alpha 7$  nicotinic receptor may play a role in this phenomenon. Accordingly, it is considered highly likely that the  $\alpha 7$  nicotinic receptor plays a role in the etiology of schizophrenia. Incidentally, although the pathological mechanism of schizophrenia has not been clarified at present, a widely-held theory suggests that there is a decrease in the neurotransmission system of glutaminic acid, an excitatory amino acid (general reports: Harvard Reviews of Psychiatry, 3: 241-253, 1996; American Journal of Psychiatry, 148: 1301-1308, 1991; Archives of General Psychiatry, 52: 998-1007, 1995). By inducing the pre-synaptic release of glutaminic acid,  $\alpha 7$  nicotinic receptor agonists activate the reduced glutaminic acid neurotransmission system and alleviate symptoms in schizophrenics (positive symptoms, negative symptoms, cognitive function impairment, etc.). Thus it is considered highly likely that the  $\alpha 7$  nicotinic receptor is involved at the site of action of therapeutic agents for schizophrenia.

[0005] Moreover, it is possible that  $\alpha 7$  nicotinic receptor agonists may also play a role in inhibiting smoking because of the presence of  $\alpha 7$  nicotinic receptors in the compensation system thought to play a role in dependency on smoking (Trends in Neurosciences, 22: 555-561, 1999; NeuroReport, 10: 697-702, 1999; Neurosciences, 85: 1005-1009, 1998). Because of these findings, it is thought that  $\alpha 7$  nicotinic receptor agonists or  $\alpha 7$  nicotinic receptor partial agonists are useful as therapeutic or preventive agents for Alzheimer's disease, cognitive function impairment, attention deficit hyperactive disorder, anxiety, depression, schizophrenia, epilepsy, pain, Tourette's syndrome, Parkinson's disease, Huntington's disease, etc., and that they may be more beneficial than  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic receptor agonist compounds. Accordingly, agonists or partial agonists that are selective for the  $\alpha 7$  nicotinic receptor are desirable. Moreover, as the present drug exerts a neuroprotective action, it is useful as a therapeutic or preventive agent for neurodegenerative diseases involving abnormalities in cholinergic neurotransmission. It may also be useful in promoting inhibition of smoking.

[0006] An example of a known  $\alpha 7$  nicotinic receptor partial agonist is 3-[(2,4-dimethoxy)benzylidene]anabasine (Development Code GTS-21: WO94/05288), and an example of a known  $\alpha 7$  nicotinic receptor is spiro[1-azabicyclo[2.2.2]octan-3,5'-oxazolidin-2'-one] (Development



Code AR-R 17779: WO96/06098), but both of these substances are known to have drawbacks such as a weak affinity for the  $\alpha 7$  receptor and low passage into the brain. Furthermore, WO97/30998 presents an azabicyclo ester compound of carbaminic acid, an  $\alpha 7$  NACHR ( $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor) agonist, but this compound does not show strong receptor affinity. Other known substances include a 1-azacycloalkane compound having an affinity for the muscarinic receptors as a compound having a structure similar to that of the present compound (Japanese Unexamined Patent Application No. H4-226981), an azabicyclo compound as a calcium channel antagonist (National Patent Publication<sup>2</sup> 7-503463), and quinuclidine (National Patent Publications H8-500098 and H8-504803), 3-(2-oxo-2-phenylethyl)quinuclidine, and 3-(2-phenylethyl)quinuclidine derivatives as squalane synthetase inhibitors (Khim. Geterotsikl. Soedin. 1983, Vol. 3, pp. 381-385 (Chemical Abstract, 100: 22563w). However, none of these substances are intended for use as an  $\alpha 7$  nicotinic receptor agonist.

[0007]

[Problems to be Solved by the Invention] The present invention provides a novel compound having a powerful  $\alpha 7$  nicotinic receptor agonist action or  $\alpha 7$  nicotinic receptor partial agonist action that is useful as a therapeutic or preventive agent for disorders such as Alzheimer's disease, cognitive function impairment, attention deficit hyperactive disorder, anxiety, depression, schizophrenia, epilepsy, pain, Tourette's syndrome, Parkinson's disease, and Huntington's disease, a therapeutic or preventive agent for neurodegenerative diseases involving abnormalities in cholinergic neurotransmission, or as an anti-smoking agent.

[0008]

[Means for Solving Problems] The inventors of the present invention conducted thorough research and found that the 1-azabicycloalkane compound having General Formula (I) below, or an optically active isomer or pharmaceutically acceptable salt thereof, has a selective and powerful affinity for the  $\alpha 7$  nicotinic receptor, discovering that it has a particularly selective and powerful action as an  $\alpha 7$  nicotinic receptor agonist or  $\alpha 7$  nicotinic receptor partial agonist. Accordingly, the compound of the present invention should be useful as a therapeutic or preventive agent for disorders such as Alzheimer's disease, cognitive function impairment, attention deficit hyperactive disorder, anxiety, depression, schizophrenia, epilepsy, pain, Tourette's syndrome, Parkinson's disease, and Huntington's disease, a therapeutic or preventive agent for neurodegenerative diseases involving abnormalities in cholinergic neurotransmission, or as an anti-smoking agent. The invention is presented below.

1. 1-azabicycloalkane compound having General Formula (I):

---

<sup>2</sup> Translator's note: The Japanese term tokuhyo refers to a published Japanese translation of a PCT application.

[0009]

[Chemical Formula 1]

(I)

[0010] (in the formula, X is either not present or denotes O, S, or NH; Y denotes CH<sub>2</sub> or C=O; m denotes 1 or 2; n denotes 0 or an integer from 1 to 3; and Ar denotes an optionally-substituted bicyclic aromatic heterocycle or an optionally-substituted naphthyl group) or an optical isomer or pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. 1-azabicycloalkane compound or an optical isomer or pharmaceutically acceptable salt thereof, characterized in that the bicyclic aromatic heterocycle is benzothiophene, benzofuran, benzothiazole, or benzoimidazole.

[0011] 3. 1-azabicycloalkane compound or an optical isomer or pharmaceutically acceptable salt thereof of Claim 1, selected from the following compounds:

- (1) 3-((benzo[b]thiophen-2-yl)methoxy)-1-azabicyclo[2,2,2]octane
- (2) (R)-3-((benzo[b]thiophen-2-yl)methoxy)-1-azabicyclo[2,2,2]octane
- (3) (S)-3-((benzo[b]thiophen-2-yl)methoxy)-1-azabicyclo[2,2,2]octane
- (4) 3-((benzo[b]thiophen-3-yl)methoxy)-1-azabicyclo[2,2,2]octane
- (5) 3-((2-naphthyl)methoxy)-1-azabicyclo[2,2,2]octane
- (6) 3-((1-naphthyl)methoxy)-1-azabicyclo[2,2,2]octane
- (7) 3-(2-(benzo[b]thiophen-2-yl)ethyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane
- (8) (+)-3-(2-(benzo[b]thiophen-2-yl)ethyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane
- (9) (-)-3-(2-(benzo[b]thiophen-2-yl)ethyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane
- (10) 3-(2-(benzo[b]thiophen-2-yl)-2-oxoethyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane
- (11) (+)-3-(2-(benzo[b]thiophen-2-yl)-2-oxoethyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane
- (12) (-)-3-(2-(benzo[b]thiophen-2-yl)-2-oxoethyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane
- (13) 3-(2-(benzothiazol-2-yl)-2-oxoethyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane
- (14) 3-(2-(1-methylbenzoimidazol-2-yl)-2-oxoethyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane
- (15) 3-(2-(benzo[b]furan-2-yl)-2-oxoethyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane
- (16) 3-((benzo[b]thiophen-2-yl)methyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane
- (17) 3-((benzo[b]thiophen-2-yl)carbonyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane
- (18) 3-(3-(benzo[b]thiophen-2-yl)propyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane
- (19) 3-(3-(benzo[b]thiophen-2-yl)-3-oxopropyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane

[0012]

4. An  $\alpha 7$  nicotinic receptor ligand composed of the 1-azabicycloalkane compound of General Formula (I) or an optical isomer or pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. An  $\alpha 7$  nicotinic receptor agonist or  $\alpha 7$  nicotinic receptor partial agonist composed of the 1-azabicycloalkane compound of General Formula (I) or an optical isomer or pharmaceutically acceptable salt thereof.

6. An agent for improving cognitive function impairment composed of the 1-azabicycloalkane compound of General Formula (I) or an optical isomer or pharmaceutically acceptable salt thereof.

7. An antimentia agent composed of the 1-azabicycloalkane compound of General Formula (I) or an optical isomer or pharmaceutically acceptable salt thereof.

8. An therapeutic agent for schizophrenia composed of the 1-azabicycloalkane compound of General Formula (I) or an optical isomer or pharmaceutically acceptable salt thereof.

9. An agent for alleviating the negative symptoms of schizophrenia composed of the 1-azabicycloalkane compound of General Formula (I) or an optical isomer or pharmaceutically acceptable salt thereof.

10. A therapeutic agent for attention deficit hyperactive disorder composed of the 1-azabicycloalkane compound of General Formula (I) or an optical isomer or pharmaceutically acceptable salt thereof.

11. A therapeutic agent for Alzheimer's disease treatment drug composed of the 1-azabicycloalkane compound of General Formula (I) or an optical isomer or pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0013]

[Description of Preferred Embodiments] Practical examples of the various groups shown in the above General Formula (I) are as follows. The bicyclic aromatic heterocycle in Ar denotes a condensed structure in which the aromatic heterocycle and benzene ring are the same or different, and aromatic heterocycles share portions of each other's rings, with examples including benzoxazole, benzothiazole, 1,2-benzisoxazole, 1,2-benzisothiazole, indole, 1-benzofuran, 1-benzothiophene, quinoline, isoquinoline, and quinazoline. Moreover, Ar may be bonded to Y from any carbon atom on its ring.

[0014] The substituent of the bicyclic aromatic heterocycle may be selected from substances such as (1) a halogen selected from fluorine, chlorine, bromine, and iodine, (2) an alkyl having 1-4 carbon atoms selected from methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tertiary butyl, etc., (3) an alkoxy composed of an alkyl having 1-4 carbon atoms and an oxygen atom selected from methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, tertiary butoxy, etc., (4) a haloalkyl having 1-4 carbon atoms selected from fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2-fluoroethyl, 2,2-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, etc.,

(5) a hydroxyl, (6) an amino, (7) a dialkylamino having various independent alkyls with 1-4 carbon atoms selected from dimethylamino, diethylamino, N-methyl-N-ethylamino, pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, etc., in which the alkyl portion may form a ring, (8) a nitro, (9) a cyano, (10) an acyl composed of an alkyl having 1-4 carbon atoms and a carbonyl selected from formyl, acetyl, propionyl, 2-methylpropionyl, butyl, etc., (11) a carboxylic acid, (12) an ester composed of an alkoxy having 1-4 carbon atoms and a carbonyl selected from methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, and tertiary butoxycarbonyl, etc., (13) a carbamoyl, an N-alkylcarbamoyl, or an N,N-dialkylcarbamoyl composed of a monoalkylamino or dialkylamino and a carbonyl, (15) an amylamino or diamylamino composed of an acyl (as defined above) and an amino, (16) a thiol, (17) an alkylthio composed of an alkyl having 1-4 carbon atoms and a sulfur atom selected from methylthio, ethylthio, propylthio, and butylthio, (18) an alkoxycarbonyl amino composed of an ester and an amino, (19) a sulfamoyl, (20) an N-alkylsulfamoyl or N,N-dialkylsulfamoyl composed of a monoalkylamino or dialkylamino and a sulfone, etc., and Ar may be substituted at one or more positions, and preferably 1-3 positions, on any desired carbon atom of Ar. Moreover, in cases where the aforementioned same or different substituent is present on a carbon atom contiguous to Ar, the contiguous substituents may form a new ring.

[0015] Preferred compounds included in General Formula (I) are as follows. The numbers refer to the relevant working examples.

(1) 3-((benzo[b]thiophen-2-yl)methoxy)-1-azabicyclo[2,2,2]octane, (2) (R)-3-((benzo[b]thiophen-2-yl)methoxy)-1-azabicyclo[2,2,2]octane, (3) (S)-3-((benzo[b]thiophen-2-yl)methoxy)-1-azabicyclo[2,2,2]octane, (5) 3-((2-naphthyl)methoxy)-1-azabicyclo[2,2,2]octane, (7) 3-(2-(benzo[b]thiophen-2-yl)ethyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane, (8) (+)-3-(2-(benzo[b]thiophen-2-yl)ethyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane, (9) (-)-3-(2-(benzo[b]thiophen-2-yl)ethyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane, (10) 3-(2-(benzo[b]thiophen-2-yl)-2-oxoethyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane, (11) (+)-3-(2-(benzo[b]thiophen-2-yl)-2-oxoethyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane, (12) (-)-3-(2-(benzo[b]thiophen-2-yl)-2-oxoethyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane, (13) 3-(2-(benzothiazol-2-yl)-2-oxoethyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane, (15) 3-(2-(benzo[b]furan-2-yl)-2-oxoethyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane.

[0016] Examples of the compound of General Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof include acid addition salts of an inorganic acid (hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, phosphoric acid, bromic acid, nitric acid, etc.) or an organic acid (acetic acid, propionic acid, succinic acid, glycolic acid, lactic acid, malic acid, tartaric acid, citric acid, maleic acid, fumaric acid, methane sulfonic acid, benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, camphor sulfonic acid, ascorbic acid, etc.). For purposes of crystallization of the compound, moreover, this may also be an oxalate. As the compound of General Formula (I) or a hydrate or pharmaceutically acceptable salt thereof may be present

in the form of a hydrate or solvate, such hydrates (1/2 hydrate, 1/3 hydrate, 1 hydrate, 3/2 hydrate, 2 hydrate, 3 hydrate, etc.) and solvates are also included in the invention. In cases where the compound of General Formula (I) contains an asymmetric atom, at least two types of optical isomers are present. These optical isomers and racemates thereof are included in the present invention.

[0017] The compound of the present invention included in General Formula (I) may be synthesized by the following method. In the reaction formula, the symbols are the same as specified above, unless other special definitions are given.

#### Synthesis Method 1

[0018]

[Chemical Formula 11]

[See formula, bottom of pg. (7)]

[0019] The compounds of Formula (1) or Formula (2) (in the formula, J denotes a suitable leaving group generally used in organic synthesis chemistry, such as a chlorine atom, bromine atom, iodine atom, trifluoromethanesulfonyl oxide, p-toluenesulfonyl oxide, methane sulfonyl oxide) are reacted for 0.1-48 hours at a temperature ranging from room temperature to reflux temperature in an appropriate solvent that does not impede the progress of the reaction (benzene, toluene, xylene, dimethylformamide, dimethylsulfoxide, N-methyl-2-pyrrolidone, or a mixed solvent thereof) in the presence of a suitable salt generally used in organic synthesis chemistry such as sodium methoxide, sodium ethoxide, potassium methoxide, potassium ethoxide, potassium tertiary butoxide, sodium, potassium, potassium carbonate, potassium hydrogen carbonate, sodium carbonate, sodium hydrogen carbonate, sodium acetate, potassium acetate, sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium hydroxide [sic], sodium hydride, or butyllithium, and a suitable acid generally used in organic synthesis chemistry, such as dilute hydrochloric acid or dilute sulfuric acid, may be used to obtain the compound shown in Formula (3) by deprotecting boron.

#### Synthesis Method 2

[0020]

[Chemical Formula 12]

[See formula on pg. 8]

[0021] The compound shown in Formula (5) can be obtained by reacting the compound of Formula (4) with N,O-dimethyl hydroxylamine in a suitable solvent that does not impede the progress of

the reaction (benzene, toluene, xylene, ethyl acetate, dimethylformamide, dimethylacetamide, dimethylsulfoxide, N-methyl-2-pyrrolidone, methylene chloride, chloroform, ethylene dichloride, tetrahydrofuran, dioxane, diethyl ether, diisopropyl ether, or any desired mixture of these solvents) in the presence of a suitable base that does not impede the progress of the reaction (triethylamine, pyridine, dimethylaminopyridine, diisopropylethylamine, potassium carbonate, potassium hydrogen carbonate, sodium carbonate, sodium hydrogen carbonate, etc.) and reacting for 0.1-48 hours at -78°C to the solvent reflux temperature adding a suitable condensing agent (diethylcyanophosphate, benzotriazol-1-yl oxy-tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate (Bop reagent), 1-methyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)carbodiimide (WSCl), 1,3-dicyclohexyl carbodiimide (DCCD), etc.). Moreover, the compound of Formula (5) may be obtained by adding a suitable acid hydride at -20°C-10°C (pivaloyl chloride, isobutyl chlorocarbonate, ethyl chlorocarbonate, etc.) in the presence of a suitable solvent that will not impede the progress of the reaction with Compound (4) (benzene, toluene, xylene, ethyl acetate, dimethylformamide, dimethylacetamide, dimethylsulfoxide, N-methyl-2-pyrrolidone, methylene chloride, chloroform, ethylene dichloride, or any desired mixed solvent thereof, etc.) in the presence of a suitable base that will not impede the progress of the reaction (triethylamine, pyridine, dimethylaminopyridine, diisopropyl ethylamine, potassium carbonate, potassium hydrogen carbonate, sodium carbonate, sodium hydrogen carbonate, etc.) to produce a mixed acid anhydride, adding N,O-dimethylhydroxylamine, and carrying out a reaction for 0.1-48 hours at a temperature ranging from 0°C to the solvent reflux temperature. Moreover, the compound of Formula (5) may be obtained by reacting with Compound (4) a suitable halogenating agent (phosphorus oxychloride, phosphorus pentachloride, thionyl chloride, phosphorus tribromide, phosphorus pentabromide, thionyl bromide, etc.) or 1,1'-carbonyl bis-III-imidazole, etc., to obtain a reactive intermediate and reacting this intermediate with N,O-dimethylhydroxylamine.

[0022] The compound of Formula (7) can be obtained by reacting the compound of Formula (6) (in the formula, M is a metal such as lithium, magnesium chloride, or magnesium bromide) and the compound of Formula (5) in a solvent that does not impede the progress of the reaction (diethyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxane, or mixed solvents thereof) at a temperature ranging from -78°C to the solvent reflux temperature for 0.1-24 hours. The compound of Formula (8) can be obtained by reacting the compound of Formula (7) in trifluoroacetic acid to which triethylsilane has been added for 1-24 hours at temperature ranging from 0°C to the solvent reflux temperature. Moreover, the compound of Formula (8) can be obtained by reacting the compound of Formula (7) for one day with a suitable reducing agent such as sodium borohydride, lithium aluminum hydride, or diisopropyl aluminum hydride to obtain an alcohol, dissolving this alcohol in acetonitrile, adding sodium iodide or chlorotrimethylsilane and reacting for 0.1-24 hours at a temperature ranging from 0°C to the solvent reflux temperature.

[0023] The compound of the present invention obtained in this manner can be isolated and purified by a conventional method such as recrystallization or column chromatography. When the reaction product obtained is a racemate, it can be fractionated to obtain the desired optical activity, e.g. by carrying out separate recrystallization with an optically active acid and salt or passing an optically active carrier through a packed column. The individual diastereomers may be isolated by means such as separate crystallization or chromatography. These may be obtained by using optically active raw material compounds, etc. Moreover, stereoisomers may also be isolated by methods such as recrystallization and column chromatography.

[0024] In cases where the 1-azabicycloalkane compound of the invention or an optical isomer or pharmaceutically acceptable salt thereof is used as a drug, it may be orally or parenterally administered in the form of a pharmaceutical composition or formulation (tablets, pills, capsules, granules, powder, syrup, emulsion, elixir, suspension, solution, injection, drip infusion, suppositories, etc.) obtained by mixing the compound of the present invention with a pharmaceutically acceptable carrier (excipients, binders, disintegrating agents, flavorings, aromatic agents, emulsifiers, diluents, dissolution auxiliaries, etc.). The pharmaceutical composition may also be formulated according to a common method. In the present specification, the term parenteral administration includes subcutaneous injection, intravenous injection, intramuscular injection, intraperitoneal injection, and intravenous drip infusion. Injection formulations such as aqueous suspensions for sterile injection and oily suspensions may be formulated by a method known in the field in question using an appropriate dispersing agent, humidifying agent, or suspending agent. This formulation for sterile injection may be e.g. a solution or suspension that can be injected in a sterile manner in a diluent or solvent that can be given by non-toxic parenteral administration. Acceptable vehicles or solvents that can be used include water, ringer's solution, isotonic saline, etc. Moreover, a sterile non-volatile oil may also be used as an ordinary solvent or a suspending solvent. For this purpose, one may use a so-called non-volatile oil or a fatty acid, and this also includes natural, synthetic, or semi-synthetic fatty oils or fatty acids and natural, synthetic, or semi-synthetic mono-, di-, or triglycerides.

[0025] Suppositories for rectal administration may be manufactured by mixing the drug with a suitable non-irritating excipient such as cocoa butter or polyethylene glycol that is solid at room temperature but liquid at the temperature inside the intestinal tract, and therefore melts in the rectum, allowing the drug to be released. Examples of solid administration forms for oral administration include the aforementioned powders, granules, tablets, pills, and capsules. In these types of preparation forms, the active ingredient may be mixed with at least one additive, such as sucrose, lactose, cellulose, mannitol, maltitol, dextran, starch, agar, alginate, chitin, chitosan, pectin, traganth gum, gum arabic, gelatin, collagen, casein, albumin, and synthetic or semi-synthetic polymers or glycerides. These preparation forms may also contain additives such as inactive diluents, lubricants such as magnesium stearate,

preservatives such as paraben and sorbin, antioxidants such as ascorbic acid,  $\alpha$ -tocopherol, and cysteine, decomposing agents, binders, thickeners, buffers, sweeteners, flavor-enhancing agents, and perfumes. Tablets and pills may also be manufactured with an enteric coating. Examples of solutions for oral administration include pharmaceutically acceptable emulsions, syrups, elixirs, suspensions, and solution preparations, and these may also contain active diluents commonly used in the field in question such as water.

[0026] The compound of General Formula (I) and optical isomers or pharmaceutically acceptable salts thereof has a selective and powerful  $\alpha 7$  nicotinic receptor agonist or  $\alpha 7$  nicotinic receptor partial agonist action, and it is effective as a therapeutic or preventive agent for Alzheimer's disease, cognitive function impairment, attention deficit hyperactive disorder, anxiety, depression, schizophrenia, epilepsy, pain, Tourette's syndrome, Parkinson's disease, and Huntington's disease, a therapeutic or preventive agent for neurodegenerative diseases involving abnormalities in cholinergic neurotransmission, and as an anti-smoking agent. The administered dose is determined taking into consideration age, weight, general health, sex, eating habits, administration period, administration method, excretion rates, drug composition, and the severity of the condition for which the patient is being treated, as well as other factors. The compound of the present invention and optical isomers or pharmaceutically acceptable salts thereof are low in toxicity and may therefor be safely used, and although the daily dose varies depending on the status and body weight of the patient, the type of compound, the administration route, etc., as an example, in parenteral administration, such as subcutaneous, intravenous, intramuscular, or rectal administration, the dose is approximately 0.01-50 mg/person/day, and preferably 0.01-20 mg/person/day, and in oral administration, it is approximately 0.01-150 mg/person/day, and preferably 0.1-100 mg/person/day. Moreover, this compound, which has a selective and powerful affinity for the  $\alpha 7$  nicotinic receptors, is useful for applications such as a compound for labeling the  $\alpha 7$  nicotinic receptors in the brain as an  $\alpha 7$  nicotinic receptor ligand.

[0027]

[Working Examples] In the following, the invention will be explained in further detail by means of working examples, formulation examples, and experimental examples, but these examples by no means limit the invention.

[Working Example 1]

[0028]

[Chemical Formula 13]



[0029] 0.5 g of 1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-ol-borane complex was dissolved in 5 mL of dimethylformamide, 0.17 g of sodium hydride (60%) was added under ice cooling, and the mixture was agitated for 30 minutes. 0.77 g of 2-chloromethylbenzo[b]thiophene was added to the reaction solution, and the mixture was agitated for an additional hour. After completion of the reaction, the reaction solution was poured into ice water, and it was extracted with ethyl acetate and dried with sodium sulfate. Residue obtained by concentrating the solvent was subjected to silica gel chromatography, and a hexane : ethyl acetate = 9 : 1 elution fraction was concentrated to obtain 0.3 g of a 3-((benzo[b]thiophen-2-yl)methoxy)-1-azabicyclo[2,2,2]octane-borane complex. This compound was dissolved in 10 mL of acetone, 3 N hydrochloric acid was added under ice cooling, and agitation was carried out for one hour at room temperature. After completion of the reaction, the solvent was concentrated to obtain residue, water was added to this residue, and it was extracted with ethyl acetate and dried with sodium sulfate. The solvent was concentrated to obtain residue, the residue was dissolved in ethyl acetate, and hydrochloric acid-ether was added to precipitate crystals, which were then filtered to obtain 0.17 g of 3-((benzo[b]thiophen-2-yl)methoxy)-1-azabicyclo[2,2,2]octane hydrochloride • 1/2 hydrate. Melting point 201-203°C.

[Working Example 2]

[0030]

[Chemical Formula 14]

[0031] The same reaction as in Working Example 1 was carried out using 0.065 g of a (R)-1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-ol-borane complex to obtain 0.021 g of (R)-3-((benzo[b]thiophen-2-yl)methoxy)-1-azabicyclo[2,2,2]octane hydrochloride. Melting point 211-212°C.  $[\alpha]_D = -52^\circ$  (c = 0.23, MeOH)

[Working Example 3]

[0032]

[Chemical Formula 15]

[0033] The same reaction as in Working Example 1 was carried out using 0.37 g of a (S)-1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-ol-borane complex to obtain 0.061 g of (S)-3-((benzo[b]thiophen-2-yl)methoxy)-1-azabicyclo[2,2,2]octane hydrochloride. Melting point 211-213°C.  $[\alpha]_D = +56^\circ$  (c = 0.25, MeOH)

[Working Example 4]

[0034]

[Chemical Formula 16]

[0035] The same reaction as in Working Example 1 was carried out using 0.77 g of 3-chloromethylbenzo[b]thiophene to obtain 0.155 g of 3-((benzo[b]thiophen-3-yl)methoxy)-1-azabicyclo[2,2,2]octane hydrochloride • 3/2 hydrate. Melting point 153-156°C.

[Working Example 5]

[0036]

[Chemical Formula 17]

[0037] The same reaction as in Working Example 1 was carried out using 0.74 g of 2-chloromethylnaphthalene to obtain 0.103 g of 3-((2-naphthyl)methoxy)-1-azabicyclo[2,2,2]octane hydrochloride • 1 hydrate. Melting point 187-189°C.

[Working Example 6]

[0038]

[Chemical Formula 18]

[0039] The same reaction as in Working Example 1 was carried out using 0.74 g of 1-chloromethyl naphthalene to obtain 0.1 g of 3-((1-naphthyl)methoxy)-1-azabicyclo[2,2,2]octane hydrochloride. Melting point 191-194°C.

[Working Example 7]

[0040]

[Chemical Formula 19]

[0041] 1.2 g of 3-(2-(benzo[b]thiophen-2-yl)-2-oxoethyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane was dissolved in 10 mL of trifluoroacetic acid, 1.7 mL of triethylsilane was added, and the mixture was agitated for 5 days at room temperature. The reaction system was diluted with 30 mL of water, it was alkalized with sodium hydrochloride, and the target substance was extracted three times with chloroform. The organic layer was dried with sodium sulfate and concentrated to obtain residue which was subjected to silica gel column chromatography, and a hexane : ethyl acetate = 7 : 3-6 : 4 elution fraction was concentrated. The residue was dissolved in acetone, 32% methanol chloride was added to prepare hydrochloride, the solvent was distilled off under a vacuum, isopropanol was added, and the precipitated crystals were filtered off to obtain 0.105 g of 3-(2-(benzo[b]thiophen-2-yl)ethyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane hydrochloride • 1/4 hydrate. Melting point 218-220°C.

[0042]

[Working Example 8]

0.28 g of (+)-3-(2-(benzo[b]thiophen-2-yl)-2-oxoethyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane was dissolved in 10 mL of methanol, 0.038 g of sodium borohydride was added, and the mixture was agitated at room

temperature. After completion of the reaction, a saturated aqueous sodium carbonate solution was added to the reaction system, and the reaction product was extracted twice with chloroform. The organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate, the solvent was distilled off under a vacuum to obtain a sediment which was subjected to silica gel chromatography, and 0.13 g of alcohol was obtained. 0.4 g of sodium iodide was dissolved in 5 mL of acetonitrile, 0.34 mL of chlorotrimethylsilane was added under ice cooling, and the mixture was agitated for 30 minutes at room temperature. 0.13 g of alcohol was added at room temperature to the resulting yellow suspension, and the mixture was agitated for 30 minutes at room temperature. After completion of the reaction, an aqueous solution of sodium sulfite was added, and the mixture was then alkalized using saturated aqueous sodium carbonate. The reaction product was extracted twice with chloroform, and after the organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate, the solvent was distilled off under a vacuum to obtain a residue, which was then subjected to silica gel column chromatography in order to obtain an oily product. The oily product was dissolved in isopropanol, 32% hydrochloric acid-methanol was added, and the resulting crystals were filtered to obtain 0.060 g of (+)-3-(2-(benzo[b]thiophen-2-yl)ethyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane hydrochloride • 1/4 hydrate. Melting point 248-250°C,  $[\alpha]_D = +41.2^\circ$  ( $c = 0.25$ , MeOH).

[0043]

[Working Example 9]

The same reaction as in Working Example 8 was carried out using 0.31 g of (-)-3-(2-(benzo[b]thiophen-2-yl)-2-oxoethyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane to obtain 0.015 g of (-)-3-(2-(benzo[b]thiophen-2-yl)ethyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane hydrochloride. Melting point 228-232°C  $[\alpha]_D = -36.4^\circ$  ( $c = 0.25$ , MeOH)

[Working Example 10]

[0044]

[Chemical Formula 20]

[0045] 0.76 g of benzo[b]thiophene was dissolved in 10 mL of tetrahydrofuran, 3.5 mL of a hexane solution of 6 N n-butyl lithium was added under a nitrogen atmosphere at -78°C, and the mixture was agitated for 10 minutes. Next, 5 mL of a tetrahydrofuran solution containing 1.0 g of N-methyl-N-methoxy-2-(1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-yl)acetamide was added dropwise, and the mixture was agitated for 15 minutes at -78°C. After the reaction was completed, water was added to the reaction solution, and it was then extracted twice with chloroform. The organic layer was dried with sodium sulfate, the solvent was concentrated to obtain a residue, which was then subjected to silica gel column chromatography, and the chloroform elution fraction was concentrated to obtain a oily substance. The oily substance obtained was dissolved in isopropyl alcohol, 32% hydrochloric acid-methanol was added, and the precipitated

crystals were filtered off to obtain 0.23 g of 3-(2-benzo[b]thiophen-2-yl)-2-oxoethyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane hydrochloride. Melting point 247-249°C.

[0046]

[Working Example 11]

A 20 mL warm ethanol solution containing 1.3 g of L-malate was added to 30 mL of a warm ethanol solution containing 2.9 g of 3-(2-benzo[b]thiophen-2-yl)-2-oxoethyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane. The solution was returned to room temperature and the precipitated crystals were filtered off. 3.5 g of the crystals obtained were recrystallized three times using aqueous ethanol to obtain 0.72 g of L-malate of (+)-3-(2-(benzo[b]thiophen-2-yl)-2-oxoethyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane. A saturated sodium carbonate aqueous solution was added to the malate obtained, the mixture was extracted twice with chloroform, the organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate, and the solvent was concentrated to obtain crystals which were dissolved in methanol, and hydrochloric acid-methanol was then added to precipitate crystals which were filtered off to obtain 0.28 g of (+)-3-(2-(benzo[b]thiophen-2-yl)-2-oxoethyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane hydrochloride • 1/5 hydrate. Melting point 226-227°C,  $[\alpha]_D = -36.2^\circ$  ( $c = 0.25$ , MeOH).

[0047] Working Example 12

The filtrate obtained in Working Example 11 was mixed, saturated aqueous sodium carbonate solution was added to residue obtained by distilling off the solvent under a vacuum, and the mixture was extracted with chloroform. After the organic layer was dried with anhydrous sodium carbonate, the solvent was concentrated to obtain sediment, 5 mL of a warm ethanol solution containing 0.54 g of D-malate was added to 10 mL of a warm ethanol solution containing 1.15 g of this sediment, and the precipitated crystals were filtered off. The crystals obtained were recrystallized three times using aqueous ethanol to obtain D-malate of (-)-3-(2-(benzo[b]thiophen-2-yl)-2-oxoethyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane. An aqueous solution of saturated sodium carbonate was added to the malate, the target substance was extracted twice with chloroform, the organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate, and the solvent was concentrated to obtain crystals, which were dissolved in methanol, after which hydrochloric acid-methanol was added to precipitate crystals which were then filtered off to obtain 0.28 g of (-)-3-(2-(benzo[b]thiophen-2-yl)-2-oxoethyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane hydrochloride. Melting point 230-232°C,  $[\alpha]_D = -36.0^\circ$  ( $c = 0.25$ , MeOH).

[Working Example 13]

[0048]

[Chemical Formula 21]

[0049] The same reaction as in Working Example 10 was carried out using 2.23 g of benzothiazole and 1.0 g of N-methyl-N-methoxy-2-(1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-yl) acetamide to obtain 0.24 g of 3-(2-(benzothiazole-2-yl)-2-oxoethyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane hydrochloride. Melting point 274-275°C.

[Working Example 14]

[0050]

[Chemical Formula 22]

[0051] The same reaction as in Working Example 10 was carried out using 2.2 g of 1-methylbenzimidazole and 1.0 g of N-methyl-N-methoxy-2-(1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-yl)acetamide to obtain 0.6 g of 3-(2-(1-methylbenzimidazole-2-yl)-2-oxoethyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane 3 hydrochloride. Melting point 246-247°C.

[Working Example 15]

[0052]

[Chemical Formula 23]

[0053] The same reaction as in Working Example 10 was carried out using 1.95 g of benzo[b]furan and 1.0 g of N-methyl-N-methoxy-2-(1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-yl)acetamide to obtain 0.6 g of 3-(2-(benzo[b]furan-2-yl)-2-oxoethyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane hydrochloride • 1/5 hydrate. Melting point 288-290°C.

[Working Example 16]

[0054]

[Chemical Formula 24]

[0055] The same reaction as in Working Example 8 was carried out using 1.0 g of 3-((benzo[b]thiophen-2-yl)carbonyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane to obtain 3-((benzo[b]thiophen-2-yl)methyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane hydrochloride. Melting point 264-265°C.

[Working Example 17]

[0056]

[Chemical Formula 25]

[0057] The same reaction as in Working Example 10 was carried out using 5.4 g of benzo[thiophene and 2.0 g of N-methyl-N-methoxy-2-(1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-yl)carboxamide to obtain 1.0 g of 3-((benzo[b]thiophen-2-yl)carbonyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane hydrochloride • 1/5 hydrate. Melting point 236-238°C.

[Working Example 18]

[0058]

[Chemical Formula 26]

[0059] The same reaction as in Working Example 8 was carried out using 1.0 g of 3-(3-(benzo[b]thiophen-2-yl)-3-oxopropyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane to obtain 146 g of 3-(3-(benzo[b]thiophen-2-yl)propyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane hydrochloride • 1/4 hydrate. Melting point 176-178°C.

[Working Example 19]

[0060]

[Chemical Formula 27]

[0061] The same reaction as in Working Example 10 was carried out using 2.93 g of benzo[thiophene and 1.65 g of N-methyl-N-methoxy-3-(1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-yl)propanamide to obtain 1.6 g of 3-(3-(benzo[b]thiophen-2-yl)-3-oxopropyl)-1-azabicyclo[2,2,2]octane hydrochloride • 1/5 hydrate. Melting point 280-282°C.

[0062] Formulation Example 1

After 0.5 parts of the compound of Working Example 1, 25 parts of lactose, 35 parts of crystalline cellulose, and 3 parts of cornstarch were thoroughly mixed; this mixture was thoroughly kneaded with a binder prepared with 2 parts of cornstarch. This kneaded mixture was passed through a 16-mesh sieve, dried at 50°C in an oven, and then passed through a 24-mesh sieve. After the kneaded powder obtained was thoroughly mixed with 8 parts of cornstarch, 11 parts of crystalline cellulose, and 9 parts of talc, it was subjected to compression tableting to obtain tablets containing 0.5 mg of the active ingredient each.

[0063] Formulation Example 2

1.0 mg of the compound of Working Example 1 and 9.0 mg of sodium chloride were dissolved in water for injection, pyrogenic substances were removed by filtering, the filtrate was transferred to an ampule under sterile conditions, and after sterilization, it was heat-sealed to obtain an injection preparation containing 1.0 mg of the active ingredient.

[0064] The outstanding pharmacological activity of the compound of General Formula (I) was confirmed by the following series of tests.

Experimental Example 1: Affinity for the  $\alpha 7$  nicotinic receptor ( $[^{125}\text{I}]\alpha$  bungarotoxin binding)

Rat hippocampal specimens were homogenized with a 15-fold amount of chilled 0.32 M sucrose solution and centrifuged at 1,000 G for 10 minutes (4°C). The supernatant was removed and centrifuged at 20,000 G for 20 min. (4°C). The sediment was homogenized with chilled distilled water, and centrifugation was again carried out at 8,000 G for 20 min. (4°C). After this supernatant was centrifuged at 40,000 G for 20 min. (4°C), the pellet was again homogenized with chilled distilled water, and centrifugation was carried out at 40,000 G for 20 min. (4°C). The final sediment was then stored in a refrigerator (-80°C). On the day of the binding test, the sediment was suspended in chilled buffer solution (118 mM aqueous sodium chloride solution, 4.8 mM aqueous potassium chloride solution, 2.5 mM aqueous calcium solution, 1.2 mM aqueous magnesium sulfate solution, 20 mM Na-HEPES buffer, pH 7.5) to prepare hippocampal membrane standard product. Using the method presented in a previous report (Briggs CA et al., Functional characterization of the novel neural nicotinic acetylcholine receptor ligand GTS-21 *in vitro* and *in vivo*. Pharmacolo. Biochem. Behav. 57 (1/2): 231-241, 1997),  $[^{125}\text{I}]\alpha$  bungarotoxin (> 7.4 TBq/mmol, IM-109, Amersham), the hippocampal membrane standard product, buffer solution (118 mM aqueous sodium chloride solution, 4.8 mM aqueous potassium chloride solution, 2.5 mM aqueous calcium chloride solution, 1.2 mM aqueous magnesium sulfate solution, 20 mM Na-HEPES buffer, pH 7.5), and the test compound were incubated for 3 hours at 37°C. Using a cell harvester (Brandel), the reaction product was immediately suction-filtered on a Whatman GF/B filter (after pretreatment for a minimum of 3 hours in a 0.5% aqueous polyethylenimine solution containing 0.1% bovine serum albumin) and washed three times with chilled buffer solution. The radioactivity ( $^{125}\text{I}$ ) binding to the filter was measured using a gamma counter. Moreover, non-specific binding was determined in the presence of 1  $\mu\text{M}$  of  $\alpha$  bungarotoxin (Wako Pure Chemical Industries Ltd.) or 100  $\mu\text{M}$  of (-)-nicotine (Research Biochemicals Int., USA). Specific binding accounted for 50-70% of total binding. The  $\text{IC}_{50}$  values for the compound according to the present invention and the control compound found in the test are shown below. The compound numbers shown are the working example numbers. The comparison compounds are compounds A and B below.

Comparison Compound A: AR-R 17779 (WO96/06098)

Comparison Compound B: 3-benzoyloxy-1-azabicyclo[2.2.2]

Octane (Compound 2 of Japanese Unexamined Patent Application Publication No. H4-226981)

[0065]

[Table 1]

Compound no.  $[^{125}\text{I}]$   $\alpha$  bungarotoxin binding

Comparison Compound A

Comparison Compound B

[0066] Experimental Example 2: Affinity for the  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic receptor  $[^3\text{H}]$  cytosine binding)

Rat cerebral cortex specimens were homogenized with a 15-fold amount of chilled 0.32 M sucrose solution and centrifuged at 1,000 G for 10 minutes (4°C). The supernatant was removed and centrifuged at 20,000 G for 20 min. (4°C). The sediment was homogenized with chilled distilled water, and centrifugation was again carried out at 8,000 G for 20 min. (4°C). After this supernatant was centrifuged at 40,000 G for 20 min. (4°C), the pellet was again homogenized with chilled distilled water, and centrifugation was carried out at 40,000 G for 20 min. (4°C). The final sediment was then stored in a refrigerator (-80°C). On the day of the binding test, the sediment was suspended in chilled buffer solution (120 mM aqueous sodium chloride solution, 5 mM aqueous potassium chloride solution, 2.5 mM aqueous calcium solution, 1 mM aqueous magnesium sulfate solution, 50 mM Na-HEPES buffer, pH 7.4) to prepare cerebral cortex membrane standard product.

[0067]  $[^3\text{H}]$  cytosine (555 GBq-1.48 TBq/mmol, NET-1054, NEN Life Science Products, USA), the cerebral cortex membrane standard product, buffer solution (120 mM aqueous sodium chloride solution, 5 mM aqueous potassium chloride solution, 2.5 mM aqueous calcium solution, 1 mM aqueous magnesium sulfate solution, 50 mM Na-HEPES buffer, pH 7.4), and the test compound were incubated at 4°C for 75 min. Using a Brandel cell harvester, the reaction product was immediately suction-filtered on a Whatman GF/B filter (after pretreatment for a minimum of 3 hours in 0.5% aqueous polyethylenimine solution containing 0.1% bovine serum albumin) and then washed three times with chilled buffer solution. The filter was then placed in a vial, and after liquid scintillator was added, the radioactivity (tritium) binding to the filter was measured using a liquid scintillation counter. Liquid scintillator was added, and radioactivity (tritium) was measured using a liquid scintillation counter. Moreover, non-specific binding was determined in the presence of 10 mM of (-)-nicotine. (Research Biochemicals Int., USA). Specific binding accounted for 80% or more of total binding. It was found in this test that the  $\text{IC}_{50}$  value for the compound of the present invention was 1000 nM or above, showing an extremely weak



affinity for the  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic receptor. This shows that the compound of the present invention is a compound having selective affinity for the  $\alpha 7$  nicotinic receptor.

[0068] Experimental Example 3: Agonist activity with respect to the  $\alpha 7$  nicotinic receptor (electrophysiological test in PC12 cells).

PC12 cells (purchased from Dainippon Pharmaceutical Co.) were inoculated onto a collagen-coated 35 mm<sup>2</sup> culture dish and cultured for 1-3 days, after which electrophysiological measurements were conducted. Under conditions of fixed PC12 cell membrane potential ( $V_H = -70$  mV) using the nystatin pore formation patch clamp method (Akaike N. and Harata N., Jap. J. Physiol., Vol. 44, pp. 433-473, 1994), a solution of the test compound (dissolved in extracellular fluid) was administered by the external fluid instantaneous exchange method (Y-tube method, Murase et al., Brain Res. Vol. 525, pp. 84-91, 1990), and the amplitude of the induced transient inward current ( $\alpha 7$  receptor response) was then measured. The composition of the extracellular and intracellular fluid and pipet internal solution used in measurement was as follows.

Extracellular fluid: After dissolving 135 mM of sodium chloride, 2 mM of potassium chloride, 1 mM of magnesium chloride, 5 mM of calcium chloride, 10 mM of glucose, and 12 mM of HEPES in purified water, the mixture was adjusted with tris-buffer to a pH of 7.4.

Pipet internal solution: 150 mM of cesium chloride and 10 mM of HEPES were added, the pH was adjusted to 7.2 using tris buffer to obtain a solution, and a 1/25 volume of 1% nystatin/methanol solution was added to obtain the pipet internal solution. Analysis of current response was conducted using pCLAMP software ver. 6 (Axon Instruments), and the peak value of transient inward current via the  $\alpha 7$  nicotinic receptor was measured. For control purposes, taking the response in the same cells for 10 mM of choline, an  $\alpha 7$  nicotinic receptor full agonist, as 100%, the response for the study compound was expressed in %. As shown in Fig. 1, compound 11 showed partial agonist activity with respect to the  $\alpha 7$  nicotinic receptor.

[0069]

[Effect of the Invention]

The compound of General Formula (I) and optical isomers or pharmaceutically acceptable salts thereof show a selective and powerful  $\alpha 7$  nicotinic receptor agonist action or  $\alpha 7$  nicotinic receptor partial agonist action, and these substances are effective as therapeutic or preventive agents for disorders such as Alzheimer's disease, cognitive function impairment, attention deficit disorder, anxiety, depression, schizophrenia, epilepsy, pain, Tourette's syndrome, Parkinson's disease, and Huntington's disease, therapeutic or preventive agents for neurodegenerative diseases involving abnormalities in cholinergic neurotransmission, or anti-smoking agents. Moreover, the compound of the present invention shows

outstanding oral absorption and passage into the brain, demonstrating favorable properties as a central nervous system agent.

[Simplified Explanation of the Figures]

[Fig. 1] A figure showing the results of Experimental Example 3.

*Translation Coordination Services*  
*TCS956*  
*October 2003*

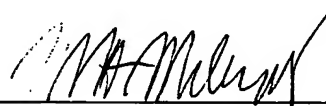
# AFFIDAVIT OF TRANSLATION

STATE OF WASHINGTON )

ss:

COUNTY OF Spokane )

Matthew J. McGaughey, being duly sworn, deposes and says that he is well versed in the Japanese and English languages, and that the English version of Japanese Patent 2002-30084 is an accurate, true, and complete translation from the original Japanese language into the English language.



Matthew J. McGaughey

Subscribed and sworn to before me

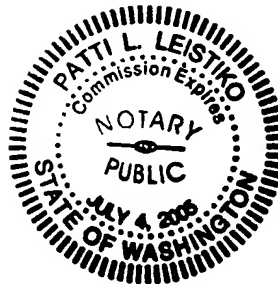
This 21 day of October 2003



....., Notary Public

County of Spokane....., WA

My commission expires 7-4-05.....



**THIS PAGE BLANK (USPTO)**